

OM NOGLE ORGANERS
ANTIGENE VIRKNINGER

VED INJEKTION PAA KANINER

AF

ERIK BEGTRUP



E. JESPERSENS FORLAG
KØBENHAVN - MCMXXV - OSLO

BEKENDTGØRELSE.

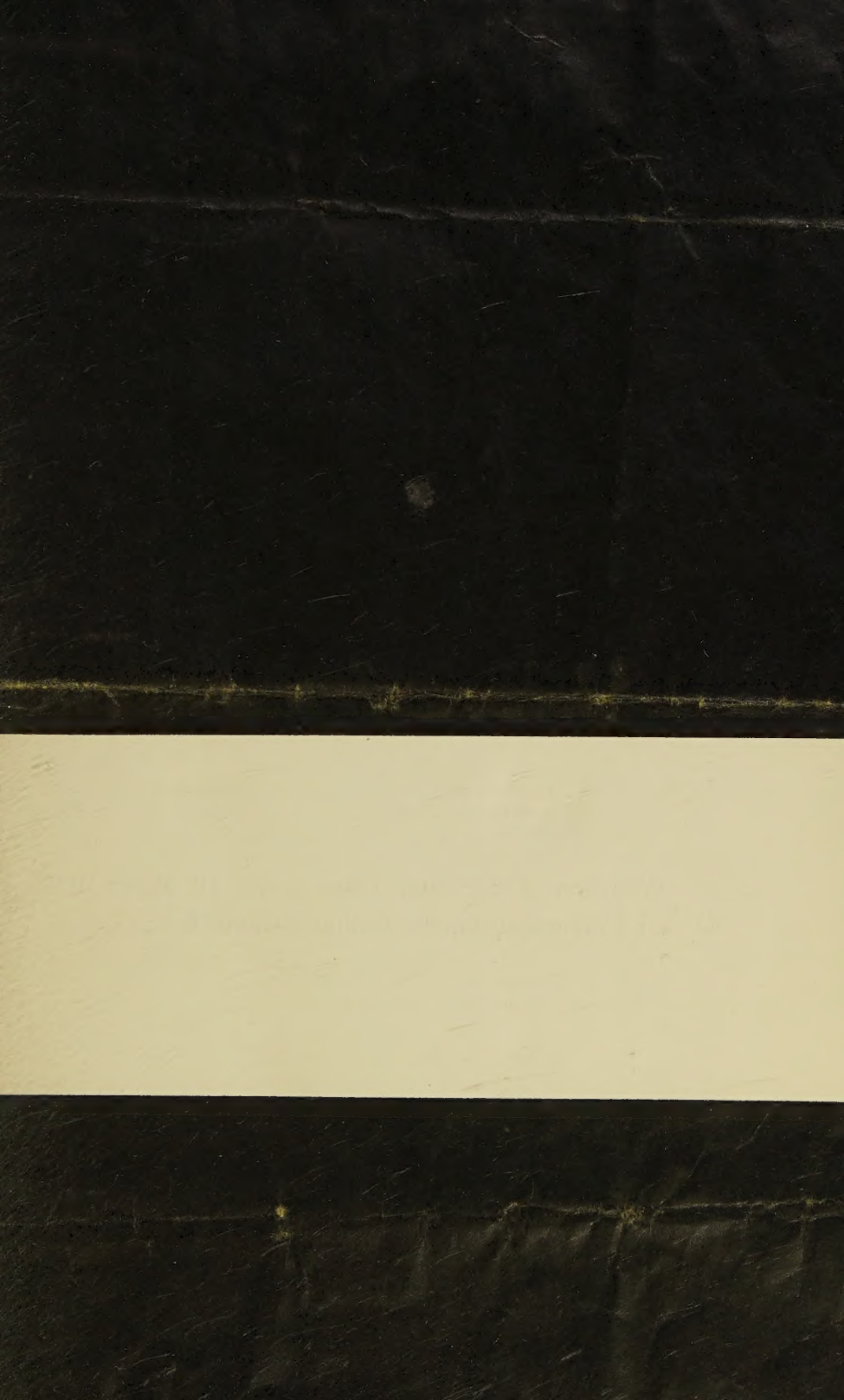
Ministeriet for Kirke- og Undervisningsvæsenet har under 12te April 1855 og 27. Juni 1878 bifaldet følgende Bestemmelser til Ordens Opretholdelse ved det offentlige Forsvar af Afhandlinger for Erhvervelsen af akademiske Grader, nemlig:

1. Forsvarshandlingen styres af Fakultetets Dekanus eller af en anden dertil af Fakultetet udnævnt Professor. Styrelsen giver Ordet og paaser, at Handlingen foregaar paa en værdig Maade; han kan paalægge en Opponent at ophøre, og i fornødent Fald afbryde Handlingen. Styrelsen deltager ikke selv i Disputationen. Foruden de officielle Opponenten er de Medlemmer af Fakultetet, under hvis Videnskabs Fag Disputatsens Æmne hører, og som ej har lovligt Forfald, pligtige til at overvære Forsvarshandlingen.
2. Berettigede til at optræde som Opponenten er ordentligvis kun akademiske Borgere uden Hensyn til Livsstilling, samt Kandidaterne fra det polytekniske Institut og det forrige kirurgiske Akademi. Andre, som ønsker at opponere, maa derom forud henvende sig til vedkommende Fakultet.
3. De, som vil opponere, har at melde sig hos Fakultetets Dekanus inden Begyndelsen af Handlingen; dog kan Styrelsen ogsaa give Tilladelse under selve Handlingen, men uden at betage dem, som tidligere har meldt sig, Forretten.
4. Der tilstaas ordentligvis hver af Opponenten ex officio $1\frac{1}{2}$ Time og hver Opponent ex auditorio $\frac{3}{4}$ Time, derunder indbefattet den Tid, Doktoranden behøver til at give Svar; dog kan Styrelsen, for saa vidt som Antallet af de anmeldte Opponenten tillader det, tilstaa en længere Tid. Hele Handlingen maa ikke vare over 6 Timer.
5. Foranførte Bestemmelser skal indtil videre trykte medfølge enhver Disputats.
Dette bekendtgøres herved til Efterretning for alle Vedkommende.

Konsistorium, den 3die Juni 1878.

C. Holten.
(L. S.)

Goos.



Forsvaret finder Sted Torsdag den 19. Marts 1925
Kl. 2 i Universitetsannekset, Studiestræde 6 o. G.

OM NOGLE ORGANERS
ANTIGENE VIRKNINGER

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antagen til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 10. Januar 1925.

V. Bie,
f. T. Dekanus.

FORORD.

For 3—4 Aar siden var jeg paa Kommnehospitalets pathologiske Institut i Gang med nogle experimentelle Undersøgelser over Leverfunktionsprøver. Det viste sig herved ikke muligt, f. Ex. ved Fosforforgiftning, at faa fremkaldt en elektiv Beskadigelse af Levercellerne. Den Tanke, at man ved Injektioner af Levervæv kunde faa dannet et »Antiserum«, der elektivt angreb Levercellerne, fik mig til at søge Raad hos Professor Oluf Thomsen. Herved fik jeg oplyst, at Spørgsmaalet om Organ-Antisera kun var mangelfuldt undersøgt, og efter Professor Oluf Thomsens Raad og under hans stadige, værdifulde og uundværlige Vejledning har jeg forsøgt at udrede nogle af Problemerne ved dette Spørgsmaal.

Undersøgelserne er gjort paa Universitetets Institut for almindelig Pathologi. For de udmærkede Arbejdsbetingelser, hvorunder jeg har kunnet arbejde her, er jeg Institutets Chef megen Tak skyldig.

Ogsaa Institutets Personale, der ofte har ydet mig værdifuld Hjælp, bringer jeg herved min bedste Tak.

INDHOLDSFORTEGNELSE.

I) Tidligere Undersøgelser	7
II) Forssman's Antigen og Antistof	31
III) Egne Hæmolysinundersøgelser	35
IV) Valg af Undersøgelsesmetode	40
V) Orienterende Undersøgelser	42
VI) Teknik ved Undersøgelserne	47
VII) Egne Undersøgelser over Organ-Antisera	51
VIII) Sammenfatning af Undersøgelserne over Organ-Antisera	109
IX) Praktisk Anvendelse, sp. i Retsmedicinen, af Undersøgelsesresultaterne	121

I. TIDLIGERE UNDERSØGELSER.

DA man i Slutningen af forrige Aarhundrede gjorde den Iagttagelse, at det var muligt ved Injektion af Bakterie- og andre Toxiner paa Forsøgsdyr i disses Serum at faa dannet specifikke Modgifte mod det injicerede Stof, var man af den Tro, at Toxinvirkningen var nødvendig for at dette kunde ske. Gruber gjorde imidlertid ved Fremstilling af Vibrionsera den Iagttagelse, at det ikke var Kulturens Giftighed, der var det afgørende for Antistofdannelsen, men at Immuniseringsprocessen maatte opfattes som Organismens Reaktion, ikke paa Giftstoffer, men i det hele paa en Række forskelligartede Stoffer, som man senere har sammenfattet under Navnet »Antigener«.

Paa denne Maade var Vejen aaben for en langt mere omfattende Forskning af Antistoffer end man i Begyndelsen havde formodet.

Belfanti og Carbone og uafhængig af disse Bordet (1898) var de første, for hvem det lykkedes at fremstille Antisera mod dyriske Celler, nemlig mod røde Blodlegemer. De gjorde den Iagttagelse, at man, naar man med passende Mellemrum injicerede Blod fra et Forsøgsdyr paa en anden Dyreart, i de injicerede Dyrs Serum efterhaanden kunde iagttage Dannelsen af hæmolytiske Egenskaber mod de injicerede Blodlegemer. Det saaledes fremstillede Serum virkede ogsaa mere agglutinerende paa de injicerede Blodlegemer end Serum af ikke injicerede Dyr gjorde, derimod virkede det fremstillede Serum ikke i samme Grad paa andre Dyrearters Blodlegemer som paa det til Injektionerne benyttede Dyrs Blodlegemer.

Med disse Undersøgelser var Vejen banet for hele den fremtidige Cytotoxinforskning.

Litteraturen paa dette Omraade er i den første Tid efter de omtalte Iagttagelser meget righoldig. Som vi skal se, synes man imidlertid allerede efter ca. 10 Aars Forløb at være kørt fast, saa der i det sidste Decennium i Virkeligheden kun er en meget sparsom Litteratur om Cytotoxiner.

Efter Bordet's Undersøgelser lykkedes det snart at fremstille Antisera mod andre lette isolerbare dyriske Celler, paa samme Maade som mod røde Blodlegemer.

Landsteiner (1899) injicerede Oxesperma samtidigt paa normale Marsvin og paa Marsvin, der var forbehandlede med gentagne intraperitonæale Injektioner af Oxesperma. Han fandt, at den med Glaskapillærpipette udtagne Peritonæalvæske fra de to Forsøgsdyr viste forskellige Forhold. I første Tilfælde bibeholdt Spermatozoerne deres Bevægelighed paa et Tidspunkt, hvor de i det forbehandlede Dyr havde ophørt at bevæge sig. Moxter (1900) fremstillede paa samme Maade et spermotoxisk Serum ved at injicere Faarespermatozoer paa Kanin. Efter en Række Injektioner kunde han i det injicerede Dyrs Serum se en Agglutination af (dræbte) Faarespermatozoer, medens Heste- og Oxespermatozoer ikke agglutineredes. Han saa heller ingen Agglutination af Faaretestisepitelceller eller Flimreepitel fra Faaretrachea. Derimod var det fremstillede Serum hæmolytisk overfor Faareblodlegemer. Ved Absorption med disse kunde man som Regel bortabsorbere den hæmolytiske Evne, men en saadan Absorption lykkedes dog bedre med Faarespermatozoer. Ved Absorption med Oxespermatozoer var det ogsaa muligt at absorbere noget af Serums hæmolytiske Evne, medens Absorption med Hestespermatozoer var uden Virkning paa denne. Allerede paa dette Tidspunkt har man altsaa fundet, at der ikke er nogen absolut Specificitet af de fremstillede Sera, idet de jo ogsaa var hæmolyserende, og at visse af Serums Antistoffer kunde fjernes med heterologe Organer (her: Oxespermatozoer).

Metchnikoff og hans Elever har udført et stort Arbejde paa Cytotoxinforskningens Omraade. I 1899 fremlagde saaledes Metchnikoff som det første Arbejde herover nogle Undersøgelser over leukotoxisk Serum fra Kaniner, der var forbehandlet med Injektioner af Marsvine- og Rottemilt eller Glandelemulsioner. Det fremstillede Serum viste Agglutination og Lysis af de tilsvarende Cellelementer og syntes at vise Specificitet for Vævet.

Besredka fortsatte Metchnikoff's Undersøgelser over Leukotoxiner. Han fandt, at Antistoffet mistede sin Virkning ved Opvarmning til 55 Grader i 30 Minutter, medens Antigenet tabte sin Virkning ved Opvarmning til 60 Grader. Ogsaa en let Hæmolyse iagttoges, skønt de til Injektionerne benyttede Organer var makroskopisk blodfri.

Metchnikoff's Elev Metalnikoff fremstillede i 1900 et Spermotoxin, hvis Specificitet han søgte at vise paa følgende Maade:

Der fremstilledes ved samtidig Injektion af Sperma og Blodlegemer et Serum, som virkede stærkt paa begge Cellearter. Ved Absorption med Blodlegemer mistede dette Serum sin Evne til at virke hæmolytisk, men ikke Evnen til at virke toxisk paa Spermatozoer. Ved Absorption med Spermatozoer mistede Serum derimod begge disse Egenskaber. Det lykkedes ogsaa at faa et mod Dyrets egne Spermatozoer virksomt Serum. Dyret, der havde produceret dette Serum, leverede dog fuldt levedygtige Spermatozoer, men de dræbtes hurtigt ved intraperitonæal Injektion paa selve Dyret. Dette mærkelige Forhold forklares ved, at der in vivo ikke skulde være »Alexin« tilstede, idet dette skulde dannes af de beskadigede Leukocyter. En Forklaring som vi ikke mere kan acceptere.

Samme Aar (1900) fremstillede en anden Elev af Mechnikoff, Lindemann, det første organotokiske Serum, nemlig et nefrotokisk Serum. Et Marsvin behandlede med en Række Injektioner af Kaninnyrevævsemulsion. Injektion af det saaledes fremstillede Serum paa friske Kaniner virkede som Regel dødeligt paa disse og medførte tillige »uræmiske Symptomer«. Histologisk fandtes hos de saaledes injicerede Dyr Nyreforandringer, der meget lignede dem, man fandt efter Injektion af dødelige Doser af de kendte Nyregifte (Epitelmekroser. Cylindre etc.). Injektion af normalt Marsvineserum gav ikke saadanne Forandringer. Det fremstillede Serum kaldtes »nefrolytisk«.

Ganske tilsvarende Undersøgelser er gjort af Délezenne (1900) for Leverens Vedkommende. Ved en Række intraperitonæale Injektioner af Hundelever paa Kaniner eller bedre paa Ænder fremstillede denne et hepatotokisk Serum. Naar dette Serum injiceredes paa Hunde, dræbtes disse ved større Serummængder med Læsioner »begrænsede til Levercellerne«. Hvis Dyrene overlevede Injektionerne i nogen Tid, fandtes Fedtforandringer i Leveren ligesom ved Fosforforgiftning, og man fandt hos disse Dyr ogsaa Tegn paa en funktionel Leverinsufficiens (Formindskelse af Urinstofmængden og Forøgelse af Ammoniakmængden samt undertiden Leucin, Tyrosin etc. i Urinen). Ikterus fandtes ikke, men der kunde optræde en alimentær Glykosuri. Serums Virkning ved Injektion angives som omtalt udelukkende lokaliseret til Leveren. Lignende Virkning saas ikke ved Injektion af andre cytotoxiske Sera eller af normale Kaninsera. Ved at injicere mindre, efterhaanden stigende Mængder af det hepatotokiske Serum paa friske Dyr kunde man opnaa at gøre disse refraktære mod det hepatotokiske Serum. Desværre er det ikke muligt at kritisere Délezenne's Forsøg, da kun Resultaterne anføres i Publikationen, medens Teknik og nærmere Enkeltheder ikke omtales.

Der fulgte nu i de følgende Aar i hurtig Rækkefølge Meddelelser om nye organotokiske Sera mod snart sagt alle tænkelige Organer. Gontscharuhov (1902), der er en Elev af Lindemann, injicerede Hundeskjoldbruskkirtel paa Faar. Det vundne Serum gav ved Injektion paa en sund Hund positivt Chvostek's og Trousseau's Symptom paa denne. Hunden var sløj, men rettede sig dog. Mikroskopi af dens Skjoldbruskkirtel gav ingen særlig prægnant Forandringer, men de kliniske Symptomer efter Injektionen mindede dog saa meget om Udfaldssymptomerne efter Extirpation af Skjoldbruskkirtlen, at der syntes Grund til at tro, at der var dannet et specifikt thyreotoxisk Serum.

Ascoli og Figari (1902) injicerede Hundenyre paa Kaniner. Det vundne Serum gav, injiceret paa friske Hunde, Albuminuri og Hæmaturi, der kunde blive kronisk. De mente ogsaa at kunne paa-vise Auto-Nefrolysin og Anti-Nefrolysin, der kunde virke profylaktisk mod Injektion af Nefrolysin. Publikationen er imidlertid kun en »foreløbig Meddelelse«, uden vedlagte Forsøg, saa det er vanskeligt at danne sig nogen Mening om Forfatterernes Berettigelse til at drage de omtalte Slutninger.

Paa ganske samme Maade fremstillede Délézenne et neurotoxisk Serum, Ferranini (1903) et Antiserum mod Hjertermuskel, Ascoli, Liepmann o. fl. (1902—03) et Antiserum mod Placenta. Theohari og Babes (1903) Antiserum mod Ventrikelslimhinde, Surmont (1901) mod Pancreas o. s. v.

Ogsaa mod Kancerceller har man omtrent fra Cytotoxin-forskningens første Begyndelse forsøgt at fremstille specifikke Antistoffer. Det kan endogsaa siges, at det er den Mulighed, der har blæst Liv i hele Forskningen og vel endnu staar for os som det fjærne Maal. Herhjemme vil endnu mange huske den Opsigt, det vakte, da C. O. Jensen i 1902 publicerede sine første Undersøgelser over Immuniseringsforsøg med Kancerceller og Behandling af cancer-inficerede Mus med det fremstillede Serum. Forsøgene var udført paa den Maade, at Kaniner behandledes med gentagne Injektioner af Mussekancer, knust i Morter; Serum af disse Kaniner injiceredes derpaa paa Mus med de kendte transplantable Karcinomer, der havde den Fordel, at man kunde foretage Behandlingen paa forskellige Stadier af Kancerens Størrelse. Der er dels injiceret »Immunserum« paa 3 Mus med mindre Tumorer. Hos alle disse Mus svandt Tumor fuldstændig efter faa Injektioner. Desuden er foretaget Injektion paa 4 Mus med større Tumorer. Hos disse udviklede der sig større Henfald i Tumor end man ellers saa, og der kom Sekundærinfektion i de

ulcererede Svulster, saa Dyrene døde. Virkningen mentes at være en specifik Serumvirkning, rettet mod Kancercellerne. Normalt Kanin-serum udøvede ikke en lignende Virkning paa kancerangrebne Mus. Senere Undersøgelser af samme Forfatter synes at tyde paa, at det dels er muligt ved Injektion af Svulstmasse, der ikke kunde give Kanceranslag paa sunde Mus, at beskytte disse mod et senere Anslag af en Kancertransplantation, dels at det er muligt at faa en allerede anslagen Kancertransplantation til at formindskes ved gentagne Injektioner af Dyrets egne Svulstceller, knust til en homogen Svulstmasse. Det skulde saaledes være muligt at faa en Autovaccination i Gang ved Dannelse af Antistoffer i selve Dyret mod det transplanterede Kancervæv. De senere Undersøgelser af C. O. J e n s e n over dette Emne synes imidlertid ikke at holde, hvad de første Resultater lovede. Der omtales, at Fremstillingen af disse Immunsera er vanskelig. Dog mener Forfatteren ikke, at den Forsvinden af Kanceren hos de først omtalte 3 Mus efter Serumbehandlingen skulde skyldes en spontan Helbredelse, som han ganske vist senere har set ret ofte ved transplanterede Mussekancere, men ikke naar Tumor har naaet den Størrelse, som den havde hos disse Mus. Arbejdet i denne Retning bør ikke anses for haabløst, men »Vejen vil sikkert blive lang og Arbejdet besværligt, idet vort Kendskab til Cytotoxinerne endnu kun er meget ringe«.

Siden den Tid er man egentlig ikke kommet et Skridt videre med Hensyn til Fremstillingen af specifikke Antistoffer med Kancerceller. Talrige er de Undersøgelser, der er gjort herover, men alle de positive Resultater synes ikke at kunne staa for kritiske Efterprøvninger. Det maa sikkert ogsaa anses for nødvendigt, som C. O. J e n s e n straks har forstaaet, først at komme til en bedre Forstaaelse af Cytotoxinerne i det hele, saaledes som man kan studere dem ved Immunisering med normale Celler eller Organer.

Tekniken ved alle de hidtil omtalte Forsøg har været omtrent den samme. Organerne var fjærnet friske og i denne Tilstand, fint sønderdelt, injiceret paa den anden Dyreart, der var udset til at producere det toxiske Serum. Som Regel var Organerne ikke paa anden Maade forberedt før Injektionerne, specielt var de injicerede med deres Blodindhold. Det omtales da ogsaa af og til, som vi har set, at de toxiske Sera tillige er hæmolytiske. Imidlertid synes der hos de første Undersøgere at herske Enighed om, at de fremstillede Sera er tydeligt specifikke i deres Virkning paa det tilsvarende Organ. Som vi har

set, er Prøverne paa denne Specificitet væsentlig foretaget ved simpel Injektion af de fremstillede Sera paa friske Dyr af den Dyreart, hvis Organer er benyttet til Injektionerne. Resultaterne af »Immunserums« Virkning har man bedømt dels efter de kliniske Virkninger, dels efter de patologisk-anatomiske Forandringer, der er optraadt efter Injektionen. De patologisk-anatomiske Forandringer er som Regel kun undersøgt omhyggeligt for det Oran, der formodedes at være angrebet, medens det gerne for de andre Organers Vedkommende kun summarisk er anført, at de var normale.

Nogen stræng Specificitet af de fremstillede Sera har man dog ikke villet opstille. Som vi har set, fandt allerede v. Dungen, at der ved Injektion af Spermatozoer foruden Spermotoxin ogsaa dannedes Hæmolysin, og mente selv, at der for Spermotoxinet findes »Receptorer« i flere af Organismens Celler foruden i Spermatozoerne. Samlede Undersøgelser over Specificitetsspørgsmaalet foreligger først nogle Aar senere. Fra Amerika er her gjort et stort Arbejde.

Pearce (1904) angriber kraftigt de tidligere Forsøg paa at bevise en Specificitet for en enkelt Celleform eller et enkelt Organ, idet det ikke kan være de morfologiske Forhold, men Receptorerne, der er afgørende for Specificiteten. Pearce fremstiller nu ved gentagne Injektioner af Blodlegemer et hæmolytisk Serum og undersøger Forandringerne i de forskellige Organer efter Injektion af et saadant Serum. Dette »rene« hæmolytiske Serum virker meget giftigt. Dyrene dør mer eller mindre hurtigt efter Injektionen. Blodet bliver lakfarvet. I Leveren finder man først Kongestion, senere hyaline Nekroser som Følge af Blodlegemethromber. I Nyrerne finder man Fedtnekroser i Tubuli contorti.

Det viste sig desuden muligt ved meget smaa Blodinjektioner (0,1 ccm. defibrineret Blod injiceret med passende Mellemrum 2—5 Gange) at producere stærke Hæmolysiner og Hæmagglutininer. Pearce fremstillede derpaa Antisera dels af grundigt udvaskede Organer, dels af Organer, der ikke var udvaskede, og fandt herved en betydelig Forskel mellem de to Antisera. De ikke udvaskede Organer (Nyre, Lever, Pancreas og Binyre) gav Sera, der indeholdt stærke Hæmolysiner og Hæmagglutininer, og deres Virkninger efter Injektion adskilte sig ikke nævneværdigt fra Virkningerne efter Injektion af det »rene« hæmolytiske Serum. Nyreserum gav dog muligvis lidt stærkere Forandringer i Nyrerne end de andre Sera. Serum af Dyr, der var forbehandlede med omhyggeligt udvaskede Organer, havde en langt svagere, men ogsaa ukarakteristisk Virkning ved Injektion paa friske Dyr. Det bemærkes, at ogsaa disse Sera i nogen Grad var hæmolytiske og hæ-

magglutinerende. Endelig fremstillede *Pearce* Sera ved gentagne Injektioner af Galde, Serum og Urin. Disse Sera var betydeligt hæmagglutinerende og tildels hæmolytiske. Galdeserum var dog ikke hæmolytisk, hvad der forklares ved, at Galden normalt virker hæmolytisk, saa der ved Galdeinjektionerne dannes et Antihæmolysin. Denne Forklaring er dog maaske nok lidt hasarderet. Injektion af disse 3 Sera viste, at Anti-Galdeserum og Anti-Serumserum væsentlig gav Nyreforandringer, medens Anti-Urinserum gav Leverkongestion. *Pearce's* Undersøgelser er omhyggeligt udførte og der er brugt mange Dyr, saa man er ikke berettiget til at anse dem for isolerede Fænomener. Resultatet heraf maa altsaa blive, at Organ-Antisera ved Injektion paa friske Dyr ikke har nogen specifik Virkning. Om Nyren udtaler *Pearce* sig dog lidt usikkert.

De tidligere konstaterede Virkninger ved Injektion af Organ-Antisera maa derfor opfattes som Hæmolysinvirkninger, da det ikke er muligt at undgaa Dannelsen af Hæmolysin ved Organinjektioner selv med omhyggeligt udvaskede Organer eller med fuldstændig blodfrit Materiale. Immunseruminjektioner giver altsaa ved Injektion overvejende uspecifikke Forandringer, og tillige kan man efter Injektion af Sera, fremstillet af andet end de tilsvarende Organer (Galde, Serum og Urin) faa tilsyneladende specifikke Virkninger paa enkelte Organer.

Woltmann (1905) kom til lignende Resultater som *Pearce*. Han injicerede Faareorganer paa Gæs. Særlig undersøgt er Hæmolympheglandler, der gav et endnu stærkere hæmolytisk Serum end selve Blodlegemerne. Desuden er fremstillet Sera ved Injektion af følgende Organer: Endothelion, Lever, Milt, Nyre og Lymfekirtler. Alle de fremstillede Sera er undersøgt efter Injektion paa sunde Dyr. Det lykkedes ikke at faa specifikke Forandringer med noget af de fremstillede Sera i det tilsvarende Organ. Forandringerne lignede alle hinanden. Dog syntes ogsaa her Nyreserum at virke stærkere paa Nyren end paa de andre Organer.

I væsentlig Overensstemmelse med *Pearce's* Undersøgelser fremkom et Par Aar senere (1906) fra Japan en større Undersøgelsesrække over Cytotoxinernes Specificitet. Undersøgelserne er gjort af *Sata* og er meget omhyggeligt og smukt gennemført, hvorfor vi skal dvæle lidt længere ved dem. Der er gjort følgende Undersøgelsesrækker:

Marsvinelever og -nyrer er injiceret paa Kaniner og Geder, og de vundne Sera er atter injiceret paa friske Marsvin. Ved større Seruminjektioner døde Dyrene meget hurtigt, ved mindre først efter nogle

Ugers Forløb. De pathologisk-anatomiske Forandringer paa de forskellige Forgiftningsstadier er grundigt undersøgt. Begge Sera virkede væsentligt paa Karrene, hvis Vægge blev abnormt permeable, men der fandtes ogsaa Organforandringer («trübe Schwellung») saavel i Leveren som i Nyrer ved begge Sera's Injektion. Dog fandtes Forandringerne paa visse Stadier af Forgiftningerne ved Nyreserum stærkest i Nyrene og ved Leverserum stærkest i Leveren.

Kaninlever, -nyre og -blod injiceredes paa Geder. De til Injektion benyttede Organer var omhyggeligt rensede for Blod. 34 friske Kaniner injiceredes med disse Sera. Klinisk fandtes omtrent samme Forandringer (Svækkelse, Temperaturfald og Hæmoglobinæmi) ved alle Seruminjektionerne. Pathologisk-anatomisk fandtes ligesom ved de første Undersøgelser kvalitativt ens, men kvantitativt forskellige Forandringer, saaledes at Hæmolysinet skadede Lever og Nyrer lige meget, Leverserum skadede begge Organer, men Leveren mest, og Nyreserum ligeledes skadede begge Organer, men Nyrene mest.

De med Kaninorganer fremstillede Sera injiceredes paa Marsvin og gav her Forandringer, der var analoge med Forandringerne ved Injektion paa Kaniner.

Forsøg in vitro gav ikke klare Resultater. De cytotoxiske Sera var i nogen Grad hæmolytiske. Agglutination er iagttaget og der omtales, at Leverserum agglutinerer Levercelleemulsioner stærkt, men Nyrecelleemulsioner svagere, medens Nyreserum forholder sig omvendt. Man har absorberet et Leverserum dels med Erythrocyter, dels med en Leveremulsion og dels med en Nyreemulsion. Efter Absorptionerne er Serum injiceret paa friske Dyr. Kun det med Nyreemulsion absorberede Serum bevirkede det injicerede Dyrs Død, saaledes at det altsaa synes muligt saavel med Erythrocyter som med Leveremulsion at absorbere Leverserums Giftighed.

Alle de fremstillede Sera var hæmolytiske. Giftvirkningen minder meget om Arsengruppens. Virkningen rammer Blodet og Parenchymet, maaske ogsaa Nervesystemet.

Som Resumé af Undersøgelserne fremsættes: »geht auf das klarste hervor, dass die Cytotoxine sowohl im Organismus als auch in vitro zwar keine absolute, dennoch eine nachweisbahre relative Spezifität besitzen.«

Som Resultat af disse sidste Undersøgelser fremgaar, at Injektionsmetoden til Undersøgelse af Organserums Specificitet synes uegnet. Det er nok muligt at fremstille meget giftige Sera, men Giftigheden skyldes væsentlig Hæmolysin, der dannes, selv om de til Injektionerne brugte Organer er skyllet rene for Blod. Om der alligevel eksisterer

en specifik Organvirkning af de saakaldte cytotoxiske Sera, er efter de hidtil omtalte Undersøgelser sandsynligt, særlig synes der at være Enighed om, at Nyre-Antiserum virker stærkere paa Nyren end paa de andre Organer, medens Forholdene for Leverens Vedkommende synes mere uklare.

Det forekommer ogsaa vanskeligt at reducere alle de første Undersøgelser fuldstændig in absurdum. En anden Sag er, at det sikkert ikke er muligt at faa et paalideligt Skøn over de organo-toxiske Sera ved at injicere dem paa Dyr, da det af de gjorte Undersøgelser i hvert Tilfælde fremgaar, at disse Sera ikke er strængt specifikke, hvilket man vel heller ikke paa Forhaand kunde vente.

Ved Injektion kan der gøre sig saa mange Forhold gældende, som intet har med Serums Specificitet at gøre, idet det toxiske Serum jo ad Blodbanen skal naa til Organet, og der paa denne Vej kan forandres meget paa Virkningen. Men ogsaa andre Faktorer, som Blodfordelingen etc. kan spille en Rolle. Der er f. Ex. gjort opmærksom paa, at en injiceret Gift fra Organismen som Regel vil blive udskilt fra Nyrerne. Hvis den nu virker alment toxisk paa Legemscellerne, vil denne Virkning formentlig væsentlig gøre sig gældende de Steder, hvor Berøringen er mest langvarig, og dette maa blive paa Nyrecellerne, hvorigennem den skal udskilles. Ogsaa i Leveren ved vi, at mange Stoffer destrueres, og det er bekendt, hvor hyppigt Leveren lider ved en Række Forgiftninger.

Langt klarere vilde man sikkert kunne faa Spørgsmaalet undersøgt ved Forsøg in vitro, som ogsaa antydes af S a t a. Metoderne er imidlertid mangelfulde, og man har derfor benyttet Injektionerne. Til Trods for denne Metodes øjensynlige Mangler finder vi dog Undersøgelser helt op til 1922 gjort paa denne Maade. Spørgsmaalet om Nyre-Antiserums Specificitet er paa denne Maade genoptaget af Wilson & Oliver (1920).

Forsøgene er udført efter Pearce's Teknik. Hundenyre gennemsprøjtedes fra Arterien for at opnaa den størst mulige Blodfrihed. Nyrerne maledes i Kødmaskine og passeredes gennem en Sigte. Der injiceredes paa Kaniner 4—8 g. Nyrevæv intraperitonæalt 3—4 Gange med en Uges Mellemlum. 10 Dage efter den sidste Injektion forblødtes Kaninen, og det vundne Serum inaktiveredes paa sædvanlig Maade ved Opvarmning til 56 Grader i $\frac{1}{2}$ Time. Serum injiceredes derpaa paa friske Hunde, dels uden Forberedelse, dels efter Absorption med Hundeerythrocyter eller Hundenyrevævsemulsion. Ved Injektion af det ikke absorberede Serum fik man følgende Forandringer: Kliniske Tegn paa Nyrelidelse (Albuminuri & Cylindruri), patologisk-

anatomiske Nyreforandringer (væsentlig Glomerulonefritis). Paa Nyrenes Overflade fandtes talrige Blodudtrædninger. Injektion af det med Hundeerythrocyter absorberede Serum gav ganske de samme Forandringer, kun saa man ikke de omtalte Blodudtrædninger paa Nyrens Overflade. Efter Absorption med Nyrevæv virkede Serum kun i meget ringe Grad paa Nyren. Som Kontrolundersøgelse er der injiceret store Doser normalt Kaninserum paa Hunde uden at dette har haft nogen som helst Virkning. Desuden er der fremstillet et rent hæmolytisk Serum ved Injektion af Hundeerythrocyter paa Kanin, og dette Serum er atter injiceret paa friske Hunde, dels ikke absorberet dels absorberet med Hundeerythrocyter. I første Tilfælde fik man kun Pigmenteringer af Nyrecellerne, men ingen Nefritis; i sidste Tilfælde fik man overhovedet ingen Forandringer. Af nogle smukke medfølgende Mikrofotografier kan man se, at de omtalte Nyreforandringer virkelig har været tilstede. En stor Mangel ved Undersøgelserne er det, at de øvrige Organer kun ganske flygtig omtales som værende normale, medens der ikke anføres histologiske Undersøgelser for deres Vedkommende.

Guyer & Smith (1920) studerer Linsesygdommes Arvelighed ved at fremkalde experimentelle Linseforandringer med cytotoxisk Serum. Dette Serum fremstilledes ved at give Høns gentagne intravenøse og intraperitonæale Injektioner af Kaninlinse.

Guyer (1922) har ogsaa gjort Underøgelser over spermotoxisk Serum, han fremstillede ved gentagne Injektioner af Kaninsperma paa Høns. Det fremstillede Serum var in vitro toxisk for saavel Kanin som Marsvinespermatozoer. Injiceret intravenøst paa Hankaniner med Mellemrum paa 4—5 Uger frembragte det en hel eller delvis Sterilisation, Immobilisation af de fleste Spermatozoer, Reduktion af deres Antal eller endog deres fuldstændige Forsvinden fra Sperma. I et Tilfælde var Steriliteten partiel eller temporær. I et andet Tilfælde komplet at dømme efter de resultatløse Kopulationer, skønt Kanal-epitelet viste sig at være normalt at se til, og nogle Spermatozoer var synlige. I et tredje Tilfælde indtraadte komplet Sterilitet ledsaget af degenerative Processer i Testes. Serum af en Kanin, der var injiceret intravenøst med sine egne Spermatozoer, blev meget toxisk for Kaninspermatozoer ogsaa dens egne. En saadan Kanins Spermatozoer levede kortere Tid end normale Kaninspermatozoer, saavel i normalt Kaninserum som i spermatoxisk Kaninserum. Sandsynligvis er de in vivo paavirkede specifikt af deres Værts spermatoxiske Serum. Efter Forfatterens Mening forklarer Fænomenet Sædepitelets Degeneration efter Vasectomi, nemlig ved Resorption af døde Spermatozoer og Dannelsen af et Spemotoxin. Ogsaa ved andre Lejligheder menes der at kunne

dannes autotoxiske Sera af forandrede eller deplacerede Organer, og disses Indvirkning paa Organerne kan tænkes. Undersøgelserne viser, at man meget vel kan se en specifik Virkning paa en Celleart uden at dette behøver at virke synligt ind paa Cellen.

Allerede tidligt havde man ogsaa paa anden Maade end ved Injektionsforsøg prøvet at komme til Klarhed over et Serums Virkning paa specielle Cellearter. Dette kan ved visse Cellearter som Spermatozoer let lade sig gøre, idet disse Celler har Egenbevægelighed. Paa samme Maade har man ogsaa benyttet Flimreepitelcellernes Flimrebevægelser som Indikator for en Beskadigelse af disse Celler. Ogsaa Leukocyter har en Egenbevægelse, omend deres Bevægelser ikke foregaar med samme Regelmæssighed som de andre omtalte Cellers. Man har dog alligevel forsøgt at benytte en Indskrænkning i Leukocyternes Bevægelser som Maal for en Beskadigelse af disse Celler (Christian & Leen) og derved fundet, at Sera med leukotoxiske Egenskaber kan dannes ved Injektion af forskellige somatiske Celler (Lever, Nyrer, Milt og Hjertemuskel). Hvorvidt Tekniken i disse Forsøg i det hele er saa paalidelig, at man kan drage Slutninger af dem, synes dog tvivlsomt.

Tidligere Undersøgere har som Bevis for en Cellebeskadigelse ogsaa regnet en synlig Opløsning af Cellen, der kunde iagttages ved Sammenblanding af en Cellesuspension med det toxiske Serum. Denne Prøve er dog sikkert meget upaalidelig. I hvert Tilfælde kan det kun være de aller groveste Forandringer, man paa denne Maade kan iagttage.

Pappenheimer (1917) anvendte en forbedret Teknik paa dette Punkt, idet han ved Vitalfarvning med Trypanblaat af den optagne Farvemængde sluttede til Cellernes Vitalitet eller forskelligt fremskreden Beskadigelse. Han injicerede Rottethymus paa Kaniner og kunde med det saaledes fremstillede Serum konstatere en tydelig skadelig Indvirkning paa en Emulsion af Rottethymusceller. Der var tillige en vis Specificitet i Virkningen.

Af de egentlige Immunitetsreaktioner har man hurtigt benyttet Agglutinationen. Denne kunde med Lethed iagttages med Blodlegemer efter Forbehandling med Blod. Mange af de første Forfattere omtaler ogsaa, at Agglutination var positiv for en Cellesuspension med det til det omtalte Organ svarende Serum, undertiden ogsaa, at den var negativ for andre Organsuspensioner, men Agglutinationsreaktionen er i det hele ikke meget omtalt, formodentlig fordi den er svær at anstille i de mer eller mindre uklare Æggehvidesuspensioner af Organerne. Dog omtaler Beebe i sine senere omtalte Undersøgelser over

Nucleoproteidimmunisering Agglutinationen som en god specifik Reaktion. Egne senere omtalte Undersøgelser tyder ikke i denne Retning, idet Æggehvideemulsionerne dels vanskeligt lader erkende en Agglutination med Sikkerhed, dels ofte er selvagglutinerende.

Præcipitinreaktionen skulde paa Forhaand synes vel egnet til disse Undersøgelser, da den paa en saa smuk Maade kan fremkaldes af Serumimmunstoffer. Det er som bekendt med denne Reaktion lykkedes at paavise en endog meget vidtgaaende Specificitet for de forskellige Dyrearters Serumantistoffer. (Uhlenhuth o. a.). I de bekendte Forsøg over Linseimmunserum har Uhlenhuth (1906) ogsaa med Præcipitinreaktion kunnet paavise en ret stræng Organ-specificitet for dette Serum, men ingen Artsspecificitet af Betydning.

Forssner (1905) har benyttet Præcipitinreaktionen til Specificitetsundersøgelser over Organantisera. Man kan gaa to Veje: 1) undersøge, om de til Organerne svarende Sera under kvantitative eller tidsmæssige Forhold kan vise Specificitet eller 2) efter elektiv Absorption forsøge at paavise en stræng Specificitet.

Forssner macerede Organerne med en tynd Ammoniakopløsning, filtrerede og centrifugerede, hvorved han fik en klar Æggehvideopløsning, der med Serum fra det forbehandlede Dyr gav Præcipitinreaktion. Der er benyttet Marsvineorganer og Marsvineserum til Injektion paa Kaniner. Man har kun undersøgt, om der var Præcipitinreaktion eller ikke, men ikke udtitreret Reaktionen. Dog angives, at det ved Undersøgelserne er vist, at man kan faa Reaktion med tynde Antigenopløsninger, da Fremstillingsmaaden giver en tynd Opløsning.

Lever-Antiserum gav Præcipitinreaktion med alle Organextrakterne og med Normalserum. Absorption prøvedes derpaa ved — efter Præcipitinreaktionen — at centrifugere Præcipitatet fra, prøve med Antigen af samme Slags som til den første Fældning benyttede, om Reaktionen nu var negativ, og derpaa undersøge Reaktionen for det nye Antigen i det saaledes absorberede Serum.

Resultatet for Lever-Antiserum blev følgende:

a) Serum (efter Absorption med Leverantigen) tilsat									
					Nyre	. . .	klar		
—	(	—	—	—	)	—	Milt	. . .	klar
—	(	—	—	—	)	—	Normalserum	.	klar
b) — (— — Nyreantigen) — Lever . . mg. tydel. Udfældn.									
—	(	—	—	—	Miltantigen)	—	.	.	—
—	(	—	—	—	Norm.serum)	—	—	.	—
c) — (— — Miltantigen) — 2 Nyre . . tydelig Udfælden									
—	(	—	—	—	Norm.serum)	—	—	.	—

d)	Serum	(efter Absorption	med Nyreantigen)	tilsat	Milt	klar
—	(	—	Norm serum)	—	—	klar
e)	—	(	— Nyreantigen)	—	Normalserum .	klar
—	(	—	Miltantigen)	—	—	klar

Af Tabellen vil det ses, at kun Leverantigenet absorberer rent. Nyre absorberer Milt- og Normalserum-Præcipitinet, men ikke Leverpræcipitinet. Milt absorberer kun Normalserum-Præcipitinet, men ikke Lever- eller Nyre-Præcipitinet. Ved Absorption først med Milt eller Normalserum og derefter med Nyre kan Nyrepræcipitinet fjernes fuldstændig, medens Leverpræcipitinet bibeholdes.

Ganske lignende Forhold, mutatis mutandis, findes for Nyre-Antiserums Vedkommende. Miltserum var svagt, men reagerede tydeligere paa Milt end paa de andre Organer. Med normalt Marsvineserum injiceredes 2 Kaniner. Den ene af disse gav Serum, der kun reagerede paa Marsvineserum, men ikke paa noget af Organerne. Den anden gav en stærk Reaktion med Marsvineserum og en svag Reaktion med Organekstrakterne. Man mente ikke at turde udelukke, at denne Reaktion med Organekstrakterne kunde skyldes disses Serumindhold.

Lever og Nyre synes saaledes at have flere Fællesegenskaber end Lever og Milt eller Nyre og Milt.

Mod Forssners Forsøg kan indvendes, at Serum ved Absorptionerne fortyndes, saa man ikke uden videre kan sammenligne Resultaterne i de absorberede og de ikke absorberede Sera, og at man maaske kunde have faaet samme Resultater ved simpel Fortynding af Sera. Imidlertid omstødes ikke herved Hovedresultatet af Undersøgelserne, der gaar ud paa, at der findes en relativ Specificitet af Organsera. Et andet vigtigt Resultat af Forssners Undersøgelser er, at et Antiserum mod et Dyrs Serum ikke synes at være identisk med Antiserum mod Dyrets Organer.

Som man ser, har denne Undersøgelsesrække med Forsøg in vitro i Virkeligheden oplyst meget mere end tidligere Undersøgelser med Injektion af det toxiske Serum.

Præcipitinreaktionen er imidlertid ikke meget egnet til disse Undersøgelser. Dels synes den i det hele at være mindre fintmærkende end Komplementbindingsreaktionen, dels er det vanskeligt med disse mere eller mindre uklare Æggehvideopløsninger at faa et velegnet Antigen til Reaktionen. Med de i de senere omtalte egne Forsøg fremstillede Antisera har det kun i enkelte Tilfælde overhovedet været muligt at faa Reaktionen frem.

Komplementbindingsreaktionen, der i de senere Aar har ydet den

serologiske Forskning saa stor Hjælp, er derfor ogsaa mere og mere anvendt paa dette Omraade og har vist sig som en velegnet Metode.

At de saakaldte cytotoxiske Sera overhovedet kan indeholde komplementbindende Antistoffer, er først vist af *Rehns* (1904), der injicerede Kaninhjerne paa Hunde. Det vundne Serum havde ingen toxisk Virkning ved Injektion paa friske Hunde, men det virkede mere »desalexinerende« end normalt Hundeserum. *Rehns* slutter heraf, at der under Immuniseringen har udviklet sig en »substance sensibilisatrice« hos den injicerede Hund. Det vundne Serum virkede ikke lytisk paa Hjærneceller in vitro. Hermed var egentlig Vejen vist, idet det af Undersøgelsen fremgik, at Komplementbindingen kan være en bedre Paavisningsmetode af Antistoffer end Injektionsprøven og den simple Sammenblanding af Immunserum med Organcellesuspensionen.

En videre Udvikling af Komplementbindingstekniken ved disse Forsøg er foretaget af *Michaelis & Fleischmann* (1906), idet disse Forfattere har fremhævet Nødvendigheden af en Række Kontrolprøver og Nødvendigheden af, at der maa være en Bindingstid, i hvilken Komplementet kan bindes til Antistoffet inden Blodlegemesuspensionen og den hæmolytiske Amboceptor tilsættes. De omtalte Forfattere injicerede Marsvine- og Musselever paa Kaniner. Selv om de injicerede Organer var fuldstændig blodfrie, fik man tillige dannet en hæmolytisk Amboceptor for det tilsvarende Dyrs Blodlegemer. Mærkeligt nok svækkedes denne hæmolytiske Amboceptor stærkt ved den sædvanlige Inaktivering. Musselever-Antiserum, der absorberedes med Musselever og med Mussekancerceller, mistede herved sin hæmolytiske Evne. Musseblod-Antiserum, der absorberedes med de samme Celleopslemninger, mistede ogsaa for største Delen sin hæmolytiske Evne, medens dets hæmagglutinerende Evne bibeholdtes. Lever-Antiserum gav Komplementbinding med Levervævssuspension ogsaa efter Absorption med Blodlegemer, hvorved det mistede sin hæmolytiske Evne. Dette Resultat synes af stor Vigtighed og taler mod de tidligere Undersøgelser af *Pearce* og andre, der var tilbøjelige til at anse hele Virkningen af Organ-Antisera for en Hæmolysinvirkning. *Michaelis & Fleischmann* kunde i deres Antisera ikke paavise Præcipitin.

Undersøgelserne er i 1908 ført videre af *Fleischmann & Davidson*. I disse Undersøgelser benyttedes ligeledes Komplementbindingsreaktionen med de nødvendige Kontroller. Totalvolumen i Reaktionsglassene er 3,2—3,4 ccm. (i visse Kontrolglas dog mindre, indtil 1,0 ccm.). Som Komplement er altid benyttet 0,1 ccm. Marsvineserum. Immunserumdosis er altid 0,2 ccm. Reaktionen er forsøgt udtitreret ved Fortynding af Antigenet, hvilket dog ikke synes at give gode Resultater for en Udtitrering.

Som ved de tidligere Forsøg er Marsvine- og Musselever injiceret paa Kaniner. Begge Organer gav Sera med Komplementbinding for de til Injektionerne benyttede Organer, medens der ikke var nogen Binding med normalt Kaninserum. Absorption med Blodlegemer forandrede som tidligere ikke Forholdet. Med de andre homologe Organer (fra samme Dyr) gav Serum samme Binding med Lever som med Nyre, men ingen Binding med Hjærne eller Milt. Forsøg med heterologe Organer (fra andre Dyr) viste følgende Forhold: Marsvinelever-Antiserum virkede foruden paa Marsvinelever ogsaa paa Musselever, men ikke paa Rotte-, Gaase-, Svine-, Oxe- og Menneskelever. Paa samme Maade virkede Musselever-Antiserum paa Marsvinelever foruden paa Musselever, men ikke paa de andre Levere. Alkoholiske Organextrakter virkede ikke som Antigener. Serum af de til komplementbindende Organer svarende Dyr gav ikke Binding med det tilsvarende Immunserum. Som man vil erindre, fandt Forssner det omvendte Forhold, at Serum-Antiserum kun i ringe Grad — om overhovedet — indeholdt Antistoffer (Præcipitin) for de tilsvarende Organer. Disse Forhold faar Fl. & D. til at opstille Organ-Antistoffer som forskellige fra Serum-Antistoffer. En Forskel yderligere fremhæves mellem disse to Arter Antistoffer, nemlig at Serumantistoffer er strængt artsspecifikke, medens dette kun i meget begrænset Grad synes at gælde for Organ-Antistoffer.

Til et andet Resultat kommer Frank (1907), der ved Injektion af Menneskeplacenta paa Kaniner forsøgte at fremstille komplementbindende Antistoffer for Placenta. Dette lykkedes ikke, derimod fik han en enkelt Gang en svag Præcipitinreaktion, men betegner denne som »almindelig Menneskereaktion« og henhører den til Serumindholdet i den til Injektionen benyttede Placenta. Han mener derfor, at Organernes Serumholdighed spiller den største Rolle ved Organimmunisering, og at Cytotoxiner ikke er specifikke. Forsøgene synes dog altfor faa til at drage saa vidtgaaende Slutninger.

Schütze (1908) injicerede Faareorganer paa Kaniner, for Glandula thyreoidea's Vedkommende paa Hund, Forsøg paa ved Komplementbinding at adskille Gland. thyreoid. fra de andre Organer eller Binyrer fra Nyre mislykkedes, da Resultaterne dels var varierende og man dels fik for svage Komplementbindinger. Reaktionen er udført med konstant Serumdosis (0,1), men med to Antigenfortyndinger (0,1 & 0,01). Komplement er benyttet i konstant Dosis (0,1 ccm. Marsvine-serum) og hæmolytisk Amboceptor i konstant Dosis. Med en saa groft udført Teknik kan man ikke undre sig over, at Reaktionen ikke kan være mere fintmærkende, naar man har arbejdet lidt med Organ-Antisera og set, hvor lidt der skal til for at variere Resultatet.

Fra Amerika har man i de sidste Aar atter optaget Spørgsmaalet om Organantiseras Specifitet undersøgt med Komplementbinding.

Fleischer, Hall & Arnstein (1920) undersøger saaledes Forholdet mellem Lever og Nyre. Marsvinelever og -nyre er injiceret paa Kanin, idet de friske Organer blev sønderrevet med Sand og Saltvand og derpaa filtrerede. 2—3 ccm. af Filtratet injiceredes med en Dags Mellemrum ialt 4 Gange enten intravenøst eller intraperitonæalt paa Kaniner. Begge Injektionsmaaderne syntes at give lige gode Sera, men man har som Regel benyttet den intravenøse, da der paa denne Maade gik færrest Dyr tabt. En Række forskellige Tilberedninger af Organerne er benyttet som Antigen, og man har paa mange Maader fundet tilfredsstillende Antigener, man har dog som Regel anvendt en Organopløsning, fremstillet ved at rive Organet med Sand og Saltvand, centrifugeret kraftigt og taget den overstaaende Væske til Prøverne. Væsken var let plumret. Antigenet er opbevaret tilsat lidt Karbol, hvilket ikke skal spille nogen Rolle for Bindingerne. Der angives dog kun at være undersøgt for det friske Antigen og dette tilsat Karbol med en eventuel Forskel for Øje. Derimod omtales ikke en eventuel Forskel mellem frisk Antigen og længere Tid opbevaret Antigen. Ved de senere omtalte egne Forsøg for Øje synes en saadan Forskel ikke at kunne udelukkes.

Saavidt det fremgaar af den noget summariske Beskrivelse af Tekniken, har man hver Dag udtitreret Komplementet og benyttet dette i $3 \times$ Titerdosis. Ligeledes angives det, at Antigenets egenhæmmende og »antigene« Virkning er undersøgt og at man har benyttet det i Doser, godt Halvdelen af den hæmmende Mængde, men 3—4 Gange den »antigene« Dosis. Hvorledes man altid har kunnet faa disse Faktorer til at stemme sammen, staar ikke omtalt. Der er benyttet en meget tynd Blodlegemesuspension (0,5 %) for at faa klare positive eller negative Resultater.

For at undersøge Specifiteten af de fremstillede Sera har man dels gjort simpel Komplementbinding, dels gjort Komplementbinding efter Absorption med Lever eller Nyre.

Inaktiveret Marsvineserum gav ikke Binding med de fremstillede Sera, saa Organernes Serumholdighed kan formentlig ikke spille nogen Rolle ved Immuniseringsprocessen. Antisera indeholdt Antistoffer for Marsvineerythrocyter, men i saa svag Koncentration, at en Reaktion kun fremkom, naar Antigenet (Erythrocyter) var tilstede i langt større Mængde end i de benyttede Organsuspensioner.

Ved simpel Komplementbinding fandt man som Regel det homologe Organ som det bedste Antigen, f. Ex. følgende Forhold:

ccm. Serum

	0,03	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002
Nyreantigen						
Antinyre-Serum:	++++	++++	++++	++	+	0
Antilever-Serum:	++++	+++	+++	+	0	0
Leverantigen						
Antinyre-Serum:	++++	0	0	0	0	0
Antilever-Serum:	++++	++++	++++	++++	++	0

Undertiden kunde Antilever-Serum dog give stærkere Binding med Nyreantigen end Antinyre-Serum.

Ved Absorption fandt man, at det homologe Organ fjernede betydeligt mere af Antistoffet end det heterologe Organ. Lever virkede i det hele stærkere absorberende end f. Ex. Nyre, hvilket ses af følgende Exempel:

Antinyre-Serum med Lever som Antigen.

	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,008	0,006
Ikke absorberet:	++++	++++	++++	++++	0	0	0
Absorberet med Nyre:	++++	++++	++	0	0	0	0
Absorberet med Lever:	+++	0	0	0	0	0	0

Antilever-Serum med Nyre som Antigen.

Ikke absorberet:	++++	++++	++++	++++	+	+	0
Absorberet med Nyre:	+++	+++	+++	+	0	0	0
Absorberet med Lever:	++	0	0	0	0	0	0

Ved samtidig Prøve med det homologe og det heterologe Organ saas dog, at relativt mindre af Antistoffet i h v e r t Tilfælde var fjernet af det heterologe Organ.

Ved Absorption med Erythrocyter færnedes kun smaa Mængder af Antistoffet. Milt fjernede ogsaa kun lidt, Hjærne noget mere. Dog gav baade Lever- og Nyre-Antiserum ogsaa Binding med Milt og Hjærne.

Af Undersøgelserne slutter Forfatterne, at der er en relativ Specificitet af de to undersøgte Antisera. Imidlertid findes der ogsaa i ethvert Organ Stoffer, der er fælles for alle andre Organer, idet deres Antistoffer kan bindes af disse. Det anses for fastslaaet, at Organ-

Antisera er sammensat af en Række forskellige Antistoffer, der varierer i deres indbyrdes Forhold. Nogle af disse Antistoffer synes at være af mere specifik Art, medens andre er ret uspecifikke. Lever synes at indeholde flere af de uspecifikke Stoffer end Nyre.

Fortsatte Undersøgelser i samme Retning og med samme Teknik foreligger Aaret efter (1921) af *Fleischer & Arnstein*. Undersøgelserne er her udstrakt til en Række andre Organer, men stadig kun Marsvineorganer injiceret som tidligere paa Kaniner. Der er fremstillet Antisera af følgende Organer: Nyre, Lever, Milt, Hjerne, Testis og Muskel.

Ved simpel Komplementbinding har man faaet følgende Resultater for de forskellige Sera's Vedkommende:

- 1) *Nyre-Antiserum* er det svageste, det virker stærkest paa Nyre, men omtrent lige saa stærkt paa Testis, svagest paa Hjerne.
- 2) *Lever-Antiserum* virker lige stærkt paa Lever og Testis, svagest paa Hjerne og Muskel, men ellers ikke meget svagere paa de andre Organer end paa Lever.
- 3) *Milt-Antiserum* virker stærkest paa Milt, men omtrent lige saa stærkt paa Nyre, svagere paa de andre Organer.
- 4) *Hjerne-Antiserum* virker betydelig stærkere paa Testis end paa Hjerne, noget svagere paa de andre Organer.
- 5) *Testis-Antiserum* er ret stærkt, det virker lidt stærkere paa Testis, men iøvrigt ens paa alle Organerne.
- 6) *Muskel-Antiserum* virker ligeledes omtrent ens paa alle Organerne, men dog lidt stærkere paa Muskel.

Man har derpaa absorberet alle disse Sera med ethvert af Organerne og saa atter undersøgt Bindingerne med de forskellige Organer. Resultatet blev for de forskellige Sera:

- 1) *Nyre-Antiserum*. Lever og Nyre absorberede mest, Lever mest af Leverantistoffet, men dog ogsaa noget af Nyreantistoffet. Nyren omvendt. Milt absorberede kun af Miltantistoffet, Hjerne kun af Hjerneantistoffet.
- 2) *Lever-Antiserum*. Lever absorberede mest og lige meget af Lever-, Nyre-, Milt- og Hjerneantistoffet. Nyre absorberede endel mindre, men ogsaa ligeligt af disse Organers Antistoffer. Milt og Hjerne absorberede kun, eller næsten kun, det homologe Antistof for disse Organer.
- 3) *Milt-Antiserum*. Intet af Organerne absorberede noget nævneværdigt af dette Serum, Lever og Nyre i al Fald mindre end Milt.
- 4) *Hjerne-Antiserum*. Hjerne absorberede mest og lige meget af Hjerne-, Muskel-, Testis- og Nyreantistoffet, mindre af Milt- og

- tvivlsomt af Leverantistoffet. Af de andre Organer absorberede Nyre, Lever og Milt væsentlig af Nyre- og Miltantistoffet.
- 5) *Muskel-Antiserum*. Tydelig Absorption saas med Lever, der dog kun absorberede af Leverantistoffet, Muskel, der ligeledes kun absorberede af Leverantistoffet, og Nyre, der tog mest af Nyreantistoffet, mindre af Leverantistoffet.
 - 6) *Testis-Antiserum* viste ingen nævneværdig Absorption med noget af Organerne, ikke heller med Testis.

Muskel og Testis absorberede i det hele meget lidt eller intet af de forskellige Sera, mens Lever og tildels Nyre var meget virksomme for de flestes Vedkommende og særlig absorberede hinandens Antistoffer gensidigt. Forfatterne slutter deraf, at Nyre og Lever har en gensidig Forbindelse med hinanden. At der samtidigt sluttes, at Hjærne og Testis skulde have en gensidig Forbindelse, synes efter Forsøgene mindre vel begrundet. Af Hjærneserum faas nemlig med Testis kun «distinct evidence of absorption of antibodies», medens omvendt af Testis-Antiserum med Hjærne kun findes »slight evidence of absorption of antibodies«.

Muskel synes at staa noget for sig selv, idet den ikke absorberer noget af de undersøgte Antistoffer. Paa samme Maade synes Testis at indtage en Særstilling ved ikke at absorbere nævneværdigt fra de forskellige Sera, mens Lever i det hele absorberer rigeligt fra de fleste Sera, særlig Hjærne-Antiserum, mærkelig nok synes Hjærne til Genæld ikke at absorbere noget nævneværdigt fra Lever-Antiserum.

Det anses efter Forsøgene for sandsynligt, at Lever, Nyre, Milt og Hjærne kan sættes i en vis Forbindelse til hinanden, medens Testis og Muskel som omtalt indtager Særstillinger. Det er dog maaske ikke berettiget at drage disse Slutninger af de ikke meget klare Forsøg. Man kunde nok ønske sig en mere detailleret Redegørelse for selve Forsøgene og ikke, som det er Tilfældet, maatte nøjes med at faa oplyst, at der fandtes en mere eller mindre tydelig Absorption. Særlig mærkeligt synes det, at det homologe Organ i flere Tilfælde ikke absorberer noget af sit eget Antistof. Det antydes, at de epiteliale Organer (Lever, Nyre) synes mere specifikke i deres Virkning end de fra Mesenchymet stammende (Milt, Muskel) og Testis, der er af tvivlsom Oprindelse.

Det bemærkes, at der ikke er nogen Regelmæssighed i et givet Vævs Funktion 1) som »Antigen« (in vitro), 2) som Antistofproducent og 3) som Absorbent. Disse 3 Funktioner løber, som vi har set, ikke parallelt for det enkelte Væv.

Disse Resultater er i og for sig overraskende, da de strider mod de Regler, vi har dannet os om saadanne serologiske Fænomener, hvor vi ellers ser de 3 Funktioner løbe parallelt. Imidlertid er det næppe muligt af de foreliggende Undersøgelser at uddrage nye Regler, saa det maa anses for paakrævet at foretage nye Undersøgelser paa dette Omraade.

ANTISERA AF ORGANERS NUCLEOPROTEIDER.

EN særlig Rolle indenfor Cytotoxinforskningen indtager hele Nucleoproteidspørgsmaalet, der i sin Tid spillede en stor Rolle indenfor dette Forskningsomraade.

Den første Meddelelse fremkom fra Bierry (1903), der angav, at han efter Injektioner af Hundenyre-Nucleoproteid paa Kaniner i disses Serum fik dannet et Nyretoxin, der ved Injektion paa friske Hunde bevirkede en Forgiftning med Albuminuri. Bierry betegnede det hermed som godtgjort, at man ikke blot ved Forbehandling med et Organs Celler, men ogsaa ved Forbehandling med enkelte af Cellernes Bestanddele, kunde opnaa at faa dannet Cytotoxiner. Aaret efter (1904) omtaler Bierry & Pettit nogle fortsatte Undersøgelser paa dette Omraade. De fremstillede paa samme Maade som Bierry lever- og nyretoksisk Serum af disse Organers Nucleoproteider. Ved Injektion paa friske Dyr af disse Sera synes Lever-Antiserum kun at give Forandringer i Leveren, medens Nyre-Antiserum gav Forandringer saavel i Leveren som i Nyren. Klinisk gav Injektion af Nyre-Antiserum kraftig Albuminuri, medens Lever-Antiserum gav en lettere og forbigaaende Albuminuri. Samme Aar (1904) fortsattes de omtalte Undersøgelser af Bierry & Mayer, denne Gang med Lever-Antiserum efter samme Skema som de tidligere Undersøgelser. De med dette Serum injicerede Hunde kunde, hvis de var holdt paa Kød-kost, faa Galdefarvestof, Mælkesyre og en reducerende Substans (der ikke var Sukker) i Urinen. De kunde ogsaa faa en alimentær Glykosuri. Forandringerne kom baade ved Injektion af Immunserum og ved Injektion af det forbehandlede Dyrs Blodlegemer. Disse Forsøg af Bierry og hans Elever er i det hele ikke meget overbevisende. De fremstillede Sera er kun prøvet klinisk og efter Injektion paa friske Dyr, og, som vi tidligere har omtalt, er disse Undersøgelsesmetoder saa mangelfulde, at der kun kan tillægges dem en begrænset Værdi. Yderligere mangler tilstrækkelige Kontrolundersøgelser, f. Ex. over normale Hunde, før man med Sikkerhed kan tage de omtalte kliniske Symptomer til Indtægt for skete Forandringer i Organer.

Forsøg, der er udført ganske paa samme Maade, men er noget udførligere beskrevet, omtales af Beebe (1905). Denne injicerede Nucleoproteider af Kalvethymus, Hundelever, -nyre og -pancreas paa Kaniner. De paa denne Maade fremstillede Sera er prøvet med Præcipinreaktion, der ganske vist var svag, men dog var tydeligt stærkere end den, normalt Serum viste med de tilsvarende Organer. Med de til Organerne svarende Dyr's Serum fik man derimod ingen Reaktion. Injektion af de fremstillede Sera paa friske Dyr syntes at vise en specifik Virkning paa det tilsvarende Organ. Der er i alle Tilfælde gjort histologiske Undersøgelser af alle Organerne.

Disse Undersøgelser ser meget bestikkende ud, og Forfatteren drager da ogsaa den Slutning af dem, at det paa denne Maade er muligt at danne fuldstændigt specifikke Sera mod ethvert Organ.

Pearce & Jackson, hvorefter som man vil erindre Pearce tidligere har gjort sig til Talsmand for en manglende Specificitet af Organ-Antisera, efterprøvede i 1906 Beebe's Forsøg. Det lykkedes dem herved ikke at paavise nogen som helst Specificitet af Sera, fremstillet ved Forbehandling med Nucleoproteider af Hundenyre og -pancreas. Heller ikke ved Forbehandling med de tilsvarende Nucleinsyrer lykkedes det at faa nogen specifik Virkning frem. De ved Injektion af de fremstillede Sera paa friske Dyr fremkaldte Forandringer, mente man at kunne forklare som alment toxiske. Forandringerne angreb særlig Nyreren som det væsentligste Excretionsorgan. De Leverforandringer, der omtales i Beebe's Forsøg, forklares som Resultater af Blodlegemethromber, der fremkommer ved Injektion af de hæmagglutinerende Sera. Det er nemlig, som tidligere omtalt, bevist, at man kan fremstille Hæmolysin og Hæmagglutinin ved Forbehandling med Vævsextrakter, der er frie for røde Blodlegemer. Yderligere stiller Forfatterne sig skeptisk til de omtalte Nyreforandringer og henviser til, at Hunde ofte har spontane Nefriter eller spontant udskiller reducerende Stoffer i Urinen, hvilket som omtalt Bierry & Mayer har brugt som Argument for, at der var Leverbeskadigelser hos deres Hunde.

Beebe forsvare sig i 1910 mod Angrebet. Han angiver som Aarsag til det negative Resultat, som Pearce & Jackson er kommet til, den noget ændrede Fremstillingsmaade af Nucleoproteiderne, som disse Forfattere har brugt. Han lægger i det hele stor Vægt paa forskellige Detailler ved Fremgangsmaaden. Dog indrømmes det, at Antisera i virksom Form ofte er vanskelige at fremstille, og at Dyrene reagerer meget forskelligt paa Injektionerne. Beebe gentager derpaa sine tidligere Paastande om Specificitet og anfører som Bevis herfor:

- 1) Præcipitinreaktion, der kommer i Løbet af kortere Tid med det homologe Organ end med de andre Organer.
- 2) Agglutination, der forholder sig paa samme Maade.
- 3) Absorption, der angives at fremhæve Specificiteten uden at der dog omtales Undersøgelser, der bekræfter dette (iøvrigt skulde Specificiteten jo være absolut — ogsaa uden Absorption).
- 4) Injektionsforsøg paa friske Dyr, der angives som den bedste Maade til Paavisning af Specificiteten, uden at der dog anføres nye Forsøg eller nye Synspunkter.

For en Specificitet af Nucleoproteidsera taler Undersøgelser af Armand, Delille & Leenhardt, der ved Injektion af Hundelever-Nucleoproteider fik et Serum, der ved Injektion paa friske Dyr gav Forandringer i Leveren, men ikke i Hjernen, medens man ved Forbehandling med den naturlige Hundelever fik Sera, der ikke var hæmolytiske, men paavirkede baade Lever og Hjærne. Ligeledes kunde man ved Forbehandling med Hundeblood og Hundeserum faa Sera, der virkede toksisk paa Centralnervesystemet. De slutter heraf, at man ved Forbehandling med Organemulsioner ikke kan faa specifikke Sera, men at dette kan opnaas ved Forbehandling med de tilsvarende Nucleoproteider.

Taylor (1911) fremstillede efter Beebe's Teknik et Nucleoproteidserum mod Menneskeskjoldbruskkirtel. Serum gav Præcipitinreaktion med det tilsvarende Nucleoproteid, men var therapeutisk uvirksomt ved Morb. Basedow.

Pearce, der stadig kæmper for den Tanke, at det ikke er muligt at paavise Organspecificitet hos cytotoxiske Sera, kaster sig atter med Iver over Spørgsmaalet om Nucleoproteidsera, og publiserer i 1911 sammen med Karsner & Eisenbrey en større Serie Undersøgelser, hvor ikke alene Specificiteten af Nucleoproteider, men ogsaa Globuliner og Albuminer fra Lever og Nyre er undersøgt ved de sædvanlige Immuniseringsforsøg.

De forskellige Æggehvidefraktioner fremstillede af Hundeorganer paa sædvanlig Maade, efter at Organerne først var grundigt gennemskyllede, og injiceredes med passende Mellemlum paa Kaniner. Med de derved vundne Sera er der dels gjort Forsøg in vitro, dels in vivo ved Injektion paa friske Hunde. Det viste sig, at saavel Lever- som Nyreimmunserum og normalt Kaninserum agglutinerede en Nyre-cellesuspension («Selvagglutination«?), men ikke en Levercellesuspension, at altsaa den agglutinerende Evne maatte ligge i Antigenet (Cellerne) og ikke i det fremstillede Serum. Præcipitinreaktion fik man

med de forskellige Anti-Nucleoproteidsera og Anti-Albuminsera overfor alle Æggehvidefraktionerne, medens Anti-Globulinsera ikke var præcipiterende. Normalt Hundeserum virkede ikke præcipiterende. De forskellige Sera var ikke præcipiterende i tyndere Opløsning end 1:2. Injektionsforsøg paa friske Hunde viste ingen videre Giftvirkning af de fremstillede Sera undtagen af et enkelt Anti-Globulinserum, derimod gav de ofte lidt Albuminuri og Cylindruri (dette dog særligt Nyresera). Det fremhæves atter, hvor overordentlig varsom man skal være for at kunne bedømme, om en Hund har faaet Nefritis. Hundene maa i Forvejen omhyggeligt observeres for en spontan Nefritis eller Cylindruri, og Urinen maa opsamles under meget omhyggelige Kauteler, helst, naar der er Tvivl, tages med Kateter, hvorved man ofte vil faa at se, at den formodede Albuminuri er en Tilblanding. Som yderligere Kontrol paa en mulig Specificitet af de forskellige Æggehvidefraktioner er der gjort Anafylaxiforsøg. Disse Forsøg tydede paa en ringe Organspecificitet, men ingen Specificitet for de enkelte Fraktioner. Det var muligt at faa Reaktion med Æggehvidefraktionerne paa Dyr, der var sensibiliserede med Serum og omvendt. Dette tyder formentlig ikke paa, at der er nogen Forskel mellem Organspecificitet og Serumspecificitet, saaledes som fremhævet af Forssner, Fleischer & Davidson o. fl.

Anafylaxiforsøgene er imidlertid saa faa og saa lidet tydelige, at det sikkert ikke er berettiget at drage for vidtgaaende Slutninger af dem.

Ved disse Undersøgelser er Nucleoproteidteorien efterhaanden gjort usandsynlig.

Wells (1913) gennemgaar hele Litteraturen paa dette Omraade kritisk og finder ingen Holdepunkter for Teoriens Opretholdelse. Han mener, at rene Nucleiner overhovedet ikke er antigene, da ingen af dets Komponenter (Nucleinsyre, Histamin eller Protamin) er det, men at den fundne Antigenvirkning skyldes de medfølgende Proteiner. Denne Kombination vil derimod ikke forekomme i Cellerne paa samme Maade, saa der vil ikke være nogen Grund til at tro, at de skulde være et Udtryk for Cellespecificiteten.

II. FORSSMAN'S ANTIGEN OG ANTISTOF.

I 1911 gjorde Forssman en Opdagelse, der skulde faa stor Betydning for den serologiske Forskning i Almindelighed og for Cytotoxinforskningen paa et enkelt Omraade. Han fandt nemlig, at man ved Injektioner af Marsvine-, Heste- og Katteorganer paa Kaniner i disses Serum fik dannet et kraftigt Hæmolysin for Faareblodlegemer.

Forssman's første Publikation om dette er forbavsende udtømmende, og senere Undersøgelser, hvoraf der foreligger et meget stort Antal, har i Hovedsagen kun kunnet bekræfte den første Meddelelse.

At Forssman i første Linie mente, at hans Opdagelse stred mod den Erlich'ske Sidekædetæori, kan ikke forbavse. Man var vant til at se mere eller mindre specifikke Antistoffer fremkaldt ved en saadan »Immunisering« med et Antigen, saaledes at Antistoffet i første Række var rettet mod det injicerede Stof (Bakterie, Toxin eller Æggehvidestof), men dernæst maaske nok kunde virke overgribende paa andre nærstaaende Antigener. At der kunde være noget Slægtskab mellem Marsvineorganer og Faareblodlegemer, synes derimod ikke indlysende, særlig da Injektioner af Faareblodlegemer langt mere nærstaaende Antigener ikke ved Injektion frembragte lignende Hæmolysiner.

Ydermere havde Forssman fundet Forhold ved Absorptionerne, som efter hans Mening beviste, at der var Forskel paa den Antistofdannende og den Antistof-bindende Substans, hvilket jo direkte vilde tale mod Erlich's Teori. Forssman fandt nemlig, at der kunde finde Hæmolysindannelse Sted uden at der forekom Binding mellem det benyttede Antigen og Antistoffet. Senere Undersøgere har imidlertid i det væsentlige afkræftet dette Fund. Med talrige skarpsindige Undersøgelser søgte derefter Forssman og hans Elever Angrebssteder for Erlich's Teori, idet de ansaa de med forskellige Organer frembragte Hæmolysiner for forskellige, og virkelig ved deres Forsøg ogsaa af og til kunde sandsynliggøre dette. Uden at gaa nærmere ind

paa denne lange Strid, skal man indskrænke sig til at meddele, at vistnok de fleste her er i Modstrid med Forssman og hans Elever og saaledes i de meddelte Undersøgelser ikke kan finde noget Modbevis mod Erlich's Teori.

Hele Spørgsmaalet om det Forssmanske Antigen og Antistof kan derimod formodes at have en ikke ringe Interesse for det foreliggende Spørgsmaal om Organ-Antisera's Specificitet, hvorfor man skal meddele de væsentligste af de herhen under hørende Undersøgelser.

Med Hensyn til Nomenklaturen er denne hos de enkelte Forfattere noget forskellig. I det følgende vil man — efter Forslag af Friedemann — benytte Udtrykkene »heterofil«, der betyder om et Organ eller et andet Antigen, at det ved Injektioner er i Stand til at fremkalde det af Forssman beskrevne Hæmolysin, og »isofil«, der betegner om Antigenet, at det kan fremkalde et lignende Antistof som selve Faareblodlegemerne fremkalder (idet det dog bemærkes, at disse ogsaa for en Del indeholder det »heterofile« Antigen, saaledes at det isofile Antigen maa defineres som det i Faareblodlegemer værende Antigen ÷ det i disse værende heterofile Antigen). Betegnelserne kan overføres til Antistofferne og betegner i saa Fald deres Opstaaen af henholdsvis det ene eller det andet Antigen.

Allerede i sin første Undersøgelse kunde Forssman klarlægge det nye Antistof som et med de tidligere kendte »Amboceptorer« identisk, idet det ligesom disse forenede sig med Antigenet (Blodlegemerne) og derved bandt »Alexin«. Det dannede Hæmolysin var lige saa kraftigt som det ved Faareblodinjektioner fremstillede. Det nye Hæmolysin viste sig mere specifikt (mod Faareblodlegemer) end det gamle, idet det ikke, som dette, tillige opløste Oxeblodlegemer. Hæmolysinet dannedes ved Injektioner af de forskellige Marsvineorganer (Lever, Nyre, Binyre, Testis, Hjerne), men ikke ved Injektioner af Marsvineblod.

Doerr & Pick (1913) bekræftede Forssman's Undersøgelser. De fandt, at foruden Marsvineorganer kunde ogsaa Organer fra en Række andre Dyr frembringe Antistoffet ved Injektioner paa Kaniner, medens en anden Række Dyrs Organer var uvirksomme i saa Henseende.

Denne Forskel mellem de forskellige Dyrearter er siden genfundet af senere Undersøgere og yderligere udvidet, saa man nu taler om Dyr af »Marsvinegruppen«, hvis Organer altsaa er heterofile Antigener, og hvortil hører: Marsvin, Hest, Hund Kat, Mus, Høne og Skildpadde, og Dyr af »Kaningruppen«, hvortil hører: Menneske, Kanning, Oxe, Faar, Rotte, Gaas, Svin, Aal, Frø, Haifisk o. fl. Doerr & Pick

fundt ligesom Forssman, at Antigenet manglede i Blodlegemerne hos Marsvinegruppen, men fandt det i nogen Udstrækning i disse Dyr Serum og Urin. Antigenet fandtes modstandsdygtigt overfor koagulerende Procedurer (Alkoholpaavirkning og Kogning). Paa denne Maade kunde Antigenet ogsaa paavises i Faare- og Gedeblodlegemer. Det viste sig, at Hæmolysindannelsen ikke kunde udløses hos Dyr, hvis Organer indeholdt Antigenet.

Orudschiew (1913) fandt, at de heterofile Antisera foruden paa Faareblodlegemer ogsaa virkede paa Gedeblodlegemer, men ikke paa Oxe-, Svine- og Hesteblodlegemer og kun i ringe Grad paa Marsvineblodlegemer.

Bail & Margulis (1913) kunde ved Absorbering af de heterofile Sera med Marsvine-, Heste- og Katteorganer (d. v. s. Organer af Dyr, tilhørende Marsvinegruppen) faa den faareblodhæmolytiske Amboceptor fjærnet.

For ikke at opfylde for megen Plads med de talrige Undersøgelser, der er gjort over det Forssman'ske Antigen og Antistof, skal man nu gaa over til de senere Aars Undersøgelser, der kan siges at betegne det Resultat, man hidtil har opnaaet paa dette Punkt.

Sachs & Guth (1920) fandt med alkoholiske Ekstrakter af de heterofile Organer »Udfnugningsreaktion« med saavel Marsvinenyre-Antiserum som med Faareblodlegeme-Antiserum, medens normalt Kaninserum ikke gav denne Reaktion. Ved Ombytning af Marsvinenyre-ekstrakt med Kaninnyre-ekstrakt fik man heller ingen Reaktion. Ved Absorption med Faareblodlegemer, men ikke med Oxeblodlegemer kunde man faa Reaktionen til at svinde.

Bortset fra enkelte Undtagelser synes de forskellige heterofile Antigeners Virkning i det hele at have saa mange Lighedspunkter, at man maa have Ret til at antage Tilstedeværelsen af det samme Antigen i alle Organerne. De omtalte Undersøgelser tyder paa, at Antigenet vil være at finde i Organernes Alkohol-ekstrakt, hvilket senere Undersøgelser ogsaa synes at bekræfte.

Japaneren Taniguchi (1920—21) har gjort en stor Mængde omhyggelige Undersøgelser over hele Spørgsmaalet. Det lykkedes ham med den alkoholopløselige, men acetonuopløselige Fraktion af Marsvinenyre at faa den hæmolytiske Amboceptor i heterofile Sera bundet, medens tilsvarende Ekstrakter af Kaningruppens Organer ikke virkede paa denne Maade. Antistof mod Oxeblodlegemer, fremstillet ved at injicere disse paa Kaniner, bandtes heller ikke. Ej heller bandtes Immunstoffet mod Oxeblodlegemer, der indeholdtes i de med Faareblodlegemer behandlede Kaniners Serum, eller omvendt, Immunstoffet

for Faareblodlegemer, der indeholdtes i de med Oxebloodlegemer behandlede Kaniners Serum. Faareblodlegemeextrakt virkede som Extrakt af de andre heterologe Organer. Faareblodlegemer tilhører saaledes de heterofile Organers Gruppe, da deres Antistoffer bindes af de heterofile Organers Alokoholextrakter (ligesom af deres Saltvands-emulsioner). Serum, der indeholdt heterofilt Hæmolysin, og var absorberet med vandige Emulsioner af heterofile Organer, hvorved det havde mistet sit Hæmolysin, mistede herved ogsaa for Størstedelen Evnen til at give Komplementbinding med de heterofile Organer. Taniguchi fandt saaledes 3 Egenskaber ved det heterofile Hæmolysin:

- 1) Det bindes af heterofile Organers acetonuopløselige Alkoholextrakt.
- 2) Det giver Komplementbinding med dette Extrakt som Antigen.
- 3) — — Præcipitation — — — — —

Den hæmolytiske Evne løb parallelt med disse Reaktions Styrke. Derimod er det ikke lykkedes at fremstille Hæmolysiner ved intra-peritonæale Injektioner paa Kaniner af den omtalte acetonuopløselige Rest af Alkoholextraktet af de heterofile Organer. Heller ikke er det lykkedes at faa virksomme Antisera ved Injektioner af Æggehvide-residuet efter den omtalte Extraktion af de heterofile Organer. Taniguchi formoder derfor, at den Antistof-frembringende Egenskab i de heterofile Organer skyldes en Kombination af Protein med Lipoid, medens den bindende Egenskab skyldes Lipoidet.

Landsteiner (1921) synes efter omfattende Undersøgelser at komme til et ganske lignende Resultat, mener saaledes, at Antigenet bestaar af 2 Dele, hvoraf den ene Del (Æggehvide?) er nødvendigt for Immuniseringen, medens den anden Del (Lipoid) indeholder den bindende Gruppe.

Mindre klare, men meget indgaaende Undersøgelser er i 1922 gjort af Hans Schmidt. Denne angiver, i Modsætning til de tidligere Undersøgere, at Hæmolysinet i de med Faareblodlegemer fremstillede Sera ikke bindes af de heterofile Organer. Indrømmer dog, at Faareblodlegemer indeholder 2 Antigener, et isofilt, der ødelægges ved Kogning og tillige angriber Oxebloodlegemer, og et heterofilt, der er modstandsdygtigt mod Kogning, og som ogsaa forekommer i de heterofile Organer. Dette Antigen kan isoleres ved at koge Faareblodlegemerne. Det heterofile Antigen kan ligeledes udtrækkes med Alkohol, og Extraktet kan give »Fnugningsreaktion« med Faareblod-Kanin-Serum. Der er nu gjort Forsøg paa af Faareblod eller heterofile Organer at fremstille et Lipoidstof, som ved Injektioner paa Kanin kan frembringe et Faareblodhæmolysin.

Alkohol-Æter-Aceton-Extrakt af en Hundelunge gav ved Injektioner paa Kanin intet Hæmolysin.

Faarecitratblod vaskedes, ekstraheredes med Æter, Æterextraktet inddampedes og opløstes derpaa i Aceton. Den acetonopløselige Del gav ved Injektioner heller intet Hæmolysin, hvorimod den (meget lille) acetonuopløselige Rest ved intravenøse Injektioner paa Kanin gav et kraftigt Faarehæmolysin. Dette Serum gav med Æterextrakt af Hundelunge »Fnugningsreaktion«.

Æter-Aceton-Kloroform-Extrakt af Faareblodlegemer gav kun et svagt Hæmolysin.

Schmidt har derpaa centrifugeret Faareplasma skarpt. Bundfaldet herefter, der formentlig kun indeholdt Blodplader, vaskedes og benyttedes til Injektioner. Man fik herved et middelstærkt Hæmolysin. Dette Serum gav ingen »Fnugningsreaktion« med Æterextrakt af Hundelunge, og man mener her at have faaet et rent isofilt Hæmolysin, hvorimod det tidligere omtalte, af den acetonuopløselige Del af Faareblodlegeme-Æterextrakt fremstillede, Serum menes at indeholde rent heterofilt Hæmolysin. De Bindingsforsøg med Faareblodlegemer og Marsvinenyre, der er gjort for yderligere at bevise dette, er imidlertid ikke helt klare og kan næppe benyttes som Beviser, men de omtalte »Fnugningsreaktioner« tyder unægtelig i denne Retning. At det ikke er lykkedes med de omtalte affedtede Faareblodlegemer at faa fremstillet (isofilt) Hæmolysin, mener S. skyldes den Omstændighed, at Blodlegemerne formentlig har lidt ved Varmepaavirkningen (kogende Æter, Aceton og Kloroform).

Den acetonuopløselige Fraktion af Æterextraktet indeholder altsaa »Lysinogenet«, herfra lader det sig udtrække med kogende Benzol i virksom Form og kan derfor ikke være et Æggehvdestof. Det lader sig ikke af den indtørrede Benzolrest udtrække hverken med kold eller med hed Alkohol og kan derfor ikke være et af de kendte Fosfatider, Cerebrosid eller Protargon. At det findes i den acetonuopløselige Del af Æterextraktet viser, at det ikke kan være identisk med Fedt, Fedtsyre eller de fleste Lipoider, særlig Cholesterin.

III. EGNE HÆMOLYSINUNDERSØGELSER.

DA normale Kaninsera efter Forssman o. fl. i mange Tilfælde kan indeholde Faareblodhæmolysin i ikke helt ringe Koncentrationer, maa man, for at kunne bedømme sine Seras Hæmolysininndhold, tage dette i Betragtning. I de senere af nærværende Forsøg har man været opmærksom paa dette Punkt og derfor inden Immuniseringens Begyndelse undersøgt det foreliggende Kaninserum for Hæmolysininndhold til Sammenligning med det eventuelt senere opstaaede. I de første Forsøg er denne Forsigtighedsregel derimod ikke fulgt. Man kan derfor i disse Forsøg ikke tillægge en ringere Hæmolysinmængde nogen Betydning, men har kun regnet med de kraftigt hæmolyserende Sera. Iøvrigt har man aldrig i de undersøgte Tilfælde fundet nævneværdig Hæmolyse (højest undersøgte Serumdosis var som sædvanlig 0,1 cmm. *) hos ikke injicerede Kaniner (ialt 10).

Det viser sig da, at de omtalte tidligere Undersøgelser paa dette Omraade i det væsentlige stemmer med de fundne Resultater. Faareblodhæmolyserende Sera fik man efter Injektion af følgende Organer:

Marsvinenyre,
Hestenyre,
Hestetestis,
Hønselever og
Hønselever ekstraheret med Æter.

Alle ved Injektioner paa Kaniner. Derimod fik man ikke Faareblodshæmolysin ved Injektion af Hestetestis paa Ged.

De øvrige undersøgte Sera virkede ikke hæmolyserende. Nævnes skal:

Faarelever-Antisera (af flere Kaniner),
Faaretestis-Antisera,
Faarenyre-Antisera,

*) M. H. t. Tekniken se nærmere Pag. 47. Selve Hæmolysinundersøgelserne er udførte i konstant Totalvolumen: 1,25 ccm. og ved Tilsætning af 0,25 ccm. 5% Faareblodlegemer. Resultatet er aflæst efter $\frac{1}{2}$ Times Henstand ved 37°. Serumdoserne er de samme, som man har benyttet i de senere Undersøgelser.

Oxelever-Antiserum,
 Oxenyre-Antiserum,
 Svinetestis-Antiserum,
 Sera fremstillet af affedtede Organer af
 en Del af de samme Dyr.
 Sera fremstillet ved Injektion af Æter-
 ekstrakt af Oxelever.

Vi skal kortelig omtale nogle Undersøgelser over Marsvinenyre-Antiserum, fremstillet paa sædvanlig Maade ved 3 intravenøse Injektioner af Marsvinenyresuspension paa Kanin.

Dette Serum gav med Marsvinenyre (i sædv. Koncentration) som Antigen følgende Komplementbinding. (Serum er benyttet i Fortynding 1 + 9) :

5—0—0—0—0—20.

Til Sammenligning gav et normalt Kaninserum ingen Binding med det samme Antigen.

Efter Absorption med $\frac{1}{10}$ Vol. $\frac{0}{0}$ Faareblodlegemer gav det samme Serum med samme Antigen følgende Komplementbinding:

Ikke absorberet Serum: 0—0—0—0—0—10

Absorberet med Faareblodlegemer: 0—0—0—0—5—40.

Altsaa ingen væsentlig Svækkelse overfor Marsvinenyre. Undersøger man derimod de samme 2 Sera for Faareblodshæmolysin, finder man:

Ikke absorberet Serum: 100—100—100—100—100—80

Absorberet med Faareblodlegemer: 0—0—0—0—0—0.

Det viser sig altsaa, at man med Faareblodlegemer af Marsvinenyre-Antiserum kan absorbere den faareblodhæmolyserende Egenskab uden i større Grad at svække den med Marsvinenyre komplementbindende Funktion.

Absorberer man nu det samme Serum med Marsvinenyre, faar man følgende Forhold for Komplementbindingerne med Marsvinenyre som Antigen:

Ikke absorberet Serum: 5—0—0—0—0—20

Med Marsvinenyre absorberet Serum: 20—80—90—90—90—100.

Altsaa er herved, i Modsætning til Absorptionen med Faareblodlegemer, det for Nyrevævet karakteristiske Antistof absorberet.

Undersøger man for Faarehæmolysin i de samme 2 Sera, faar man følgende Forhold:

Ikke absorberet Serum: 100—100—100—100—100—90
 Med Marsvinenyre absorberet Serum: 0—0—0—0—0—0.

Det viser sig altsaa, at man ved denne Absorption ogsaa har faaet den faareblodhæmolyserende Amboceptor bundet.

Ganske tilsvarende Forsøg med Hønseleverantiserum har givet ganske tilsvarende Resultater, saaledes at man med Faareblodlegemer kan absorbere den faareblodhæmolyserende Amboceptor i Serum uden nævneværdigt at paavirke den hønseleverbindende Egenskab.

Det samme Forhold er paavist for Hestetestis-Antiserums Vedkomemnde. F. Ex. (Antigen-Hestetestis).

Ikke absorberet Serum: 60—10—0—5—15—100
 Med Faareblodlegemer absorberet Serum: 10—5—0—0—10—30
 (Serumkontr.: 70—90).

Det synes, som man undertiden kan faa en stærkere Hæmolyse ved Komplementbindinger med faareblodhæmolytiske Sera i de stærkere Serumkoncentrationer. Denne Hæmolyse kan undgaas, naar Komplementbindingerne gøres i Serum, der er absorberet med Faareblodlegemer. Denne stærkere Hæmolyse staar sikkert i Forbindelse med Faareblodsamboceptoren. Som Regel har man derfor ved disse Sera udført Reaktionen efter Absorption med Faareblodlegemer, da dette efter det oplyste ikke paavirker deres Bindingsevne.

Et andet Fænomen, som man meget ofte kan iagttage ved Komplementbindinger med Kaninsera, er en *svag* Hæmolyse i de stærkere Serumkoncentrationer. Denne forsvinder ikke efter Absorption med Faareblodlegemer og skyldes sikkert helt andre Forhold, som der ikke her er Anledning til at komme ind paa.

Et ejendommeligt Forhold, der fortjener Omtale, er det, at man ved Injektioner af affedt Hønselever paa 2 Kaniner fik kraftigt faarehæmolyserende Sera. Affedtningen var foretaget efter den senere beskrevne, af Wolff angivne, Metode med Tørring af Organet ved Stuetemperatur i Vacuumsexicator og derpaa følgende Æterextraktion i Soxlethapparat i 24 Timer. Hæmolysinindholdet i disse Sera var før Injektionerne 0 (0,1 ccm.), efter Injektionerne:

80—80—100—100—80—80.

Ved videre Udtitrering af Hæmolysinet fandtes helt ned til Serumdosis 0,0005 Hæmolysen 70, medens Serumdosis 0,0002 kun gav Spor af Hæmolyse.

Efter de tidligere omtalte Undersøgelser synes alle at være enige om, at »Lysinogenet« findes i de heterofile Organers Æterextrakt.

Schmidt kunde, som vi har set, ikke frembringe Hæmolysin ved Immunisering med affedtede Faareblodlegemer. Heller ikke Taniguchi kunde ved Injektioner af Æggeghvideresiduet efter Æterextraktion af heterofile Organer fremkalde Hæmolysiner. Jeg har tænkt mig Muligheden af, at det dannede Hæmolysin kunde skyldes en mangelfuld Affedtning af Organet, og har derfor forsøgt Absorption med en Suspension af det inddampede Æterextrakt af Hønseleveren, uden at man dog herved har opnaaet nogen tydelig Absorption af Hæmolysinet.

I de omtalte Sera, der var fremstillet ved Injektion af affedtet Hønselever, kunde ikke paavises Komplementbinding med det til Injektionerne benyttede Antigen. Resultatet for Komplementbindingens Vedkommende var det samme (negative) efter Absorption med Faareblodlegemer, men Hæmolysinet kunde herved fuldstændig fjernes af Serum.

De omtalte Undersøgelser kunde tyde paa, at der er en Forskel mellem den Antistof-frembringende Evne og den bindende Evne i det benyttede Antigen, ligesom Landsteiner og Taniguchi har ment at kunne paavise. Undersøgelserne stemmer forsaavidt overens, som Æggeghvidestoffet her synes at kunne fremkalde Antistofdannelse, men ikke giver Binding. At Bindingen ikke finder Sted, skulde saa skyldes Mangel paa »Lipoid« i Antigenet.

IV. VALG AF UNDERSØGELSESMETODE.

EFTER de refererede tidligere Undersøgelser kan der næppe være nogen Tvivl om, at *Komplementbindingsmetoden* er den bedste Metode, naar det drejer sig om Organantistoffer. Denne Reaktion synes dels mere fintmærkende end de øvrige Immunitetsreaktioner i Almindelighed (H. Sachs, Friedberger), dels synes de andre Reaktionen at frembyde mange tekniske Vanskeligheder ved saadanne Undersøgelser.

En Fordel vilde det naturligvis være, om man samtidigt kunde udføre flere Reaktionen, særlig hvor den ene ikke ydede tilstrækkelig Fyldest. Man maa her særlig tænke paa *Anafylaxireaktionen* og *Præcipitinreaktionen*. Med Anafylaxiundersøgelser har allerede flere Forfattere arbejdet for at finde Adskillelse mellem Organæggehvideoffer. Saaledes fandt Olf Thomsen (1909) paa denne Maade en Forskel mellem Serumantistoffer og Blodlegemeantistoffer, Doerr & Berger (1922) mellem forskellige Fraktioner af Serumæggehvide, Wells & Osborne (1921) mellem forskellige Fraktioner af Mælkeæggehvide etc. Imidlertid er Anafylaxiundersøgelser vanskelige og kostbare at udføre, saa man har ment det rigtigt først at undersøge, hvor vidt man kunde komme paa anden Maade.

Med Præcipitinreaktionen saa vi gode Resultater i Forssner's Hænder. Flere af de andre Forfattere udtaler derimod, at de ikke har faaet Præcipitinreaktion med de fremstillede Organ-Antisera. Vanskeligheden ligger sikkert for en stor Del deri, at det er svært at faa tilstrækkeligt klare Organopløsninger til Antigener. Desuden er det sandsynligt, at Brintjonkoncentration og flere andre (tildels ukendte) Faktorer spiller en afgørende Rolle for Præcipitinreaktionens Indtræden. Jeg har i flere Tilfælde forsøgt med de senere omtalte (virk-somme) Organ-Antisera uden i noget Tilfælde at faa sikre Reaktionen frem, hverken med homologt eller heterologt Antigen. Antigenerne hertil har man fremstillet paa forskellig Maade. Man har i Morter eller Brouillière sønderdelt et Organstykke til en homogen Grød, for-

tyndet med Saltvand, filtreret eller centrifugeret Suspensionen, eventuelt efter Behandling i Rystemaskine, til saavidt muligt Klarhed og benyttet denne Væske som Antigen. Ogsaa normalt Faareserum er benyttet som Antigen mod de ved Injektion af Faareorganer fremstillede Sera, uden at man har faaet nogen Reaktion af Betydning (svag Præcipitation i Antigenfortynding 1:10). Selve Præcipitinreaktionen er udført ved forsigtig Anbringelse af Serum og Antigenopløsning i to Lag (nærmere Beskrivelse se Fr. Thorborg). Som Kontrol fremstillede man et Antiserum ved Injektion af normalt Faareserum paa Kanin. Dette Antiserum gav Præcipitation med normalt Faareserum 1:1600, men gav ikke Komplementbinding med Faareorganer — kun med Faarehjerne en tvivlsom Reaktion. Dette taler dog maaske for, at der er en Forskel mellem Serumantistoffer og Organantistoffer, som ogsaa fremhævet af de fleste Undersøgere, særlig naar man sætter det i Forbindelse med, at Faareserum ikke var virksomt som Antigen i Komplementbindingsreaktionen overfor Antiserum fremstillet ved Injektion af Faareorganer, samtidigt med at disse var tydeligt virksomme. Man har ogsaa forsøgt at fremstille et Linsepræcipitin ved Injektioner af Oxelinse paa Kanin. Dette Serum gav Præcipitation 1:40 med et Antigen, der var fremstillet ved at rive en Oxelinse i Morter med Sand (en fuldstændig Udrivning var ikke muligt), fortynde med ca. 25 ccm. Saltvand og centrifugere Blandingen til saavidt mulig Klarhed. Serum gav med det samme Antigen en svag Komplementbinding, men gav ikke Komplementbinding med andre Oxeorganer.

Iøvrigt kan man naturligvis efter disse faa Forsøg ikke udtale sig om, hvorvidt det paa en anden Maade skulde være muligt at faa bedre Resultater med Præcipitinreaktionen.

Agglutininreaktionen er ogsaa forsøgt gentagne Gange med de fremstillede Immunsæra, men har kun givet daarlige Resultater. Dels har den ikke vist nogen tydelig Specificitet, dels har Resultaterne været ubrugelige som Følge af en Selvagglutinerings af Antigenerne.

Efter dette synes det naturligt at benytte Komplementbindingsreaktionen til Undersøgelserne, og dette er da gjort efter den senere beskrevne Teknik.

V. ORIENTERENDE UNDERSØGELSER.

FOR at orientere sig om, hvorvidt det i det hele er muligt at faa dannet komplementbindende Antistof ved Organinjektioner, gik man frem paa følgende Maade:

En Kanin narkotiseredes og der indførtes en grov Kanyle i Hjertet. Samtidigt med at Kaninen forblødte gennem Hjærtekanylen, injiceredes gennem en i en Ørevene indlagt Kanyle flere Hundrede ccm. fysiologisk Kogsaltopløsning. Det gennem Hjærtekanylen udflydende Blod saas herved at blive tyndere og tyndere. Ved umiddelbart derpaa følgende Sektion saas Organerne meget anæmiske. Man mente paa denne Maade at have faaet det meste Blod fjærnet fra Organerne. Et ca. 10 g stort Stykke af Leveren sønderdeltes saa fint som muligt med Sax og Pincet og blev derpaa revet med steril Sand i steril Morter til en homogen Grød, der fortyndedes med ca. 10 ccm. steril fysiologisk Saltvand og hele Blandingen centrifugeredes. Herefter injiceredes af den øverststaaende stærkt plumrede Væske 2 ccm. intraperitonæalt paa 3 store Marsvin. Den resterende Del af Leveren opbevaredes ved $\div$ 4 Grader C. i Fryseskab. Med 4—5 Dages Mellemrum gentoges denne Procedure, idet Tilberedningen af Organemulsionen senere foretoges af den frosne Lever, ialt 4 Gange. 4 Dage efter den sidste intraperitonæale Injektion toges ved Hjærtepunktur Blodprøve af de 3 Marsvin. Paa sædvanlig Maade udvandt Serum efter Koagulering. Det vundne Serum inaktiveredes i $\frac{1}{2}$ Time ved 55 Grader. Man gjorde derpaa Komplementbindingsreaktionen med disse 3 Sera, idet man benyttede den samme Væske, der var brugt til Immuniseringen, fortyndet med lidt Saltvand, til Antigen. Kun et af de saaledes vundne Sera gav en kraftig Komplementbinding.

Det viste sig herved muligt at fremstille et komplementbindende Antistof for Kaninlevervæv ved intraperitonæale Injektioner af dette paa Marsvin.

I de videre Forsøg med dette Serum forsøgte man derpaa at bestemme den optimale Antigenkoncentration, d. v. s. den tyndest mulige Koncentration, der endnu gav tydelig Komplementbinding.

Den tidligere brugte Koncentration af Kaninleveremulsionen fremstilledes atter og denne fortyndedes med Saltvand i forskellige Forhold. Det viste sig herved, at Fortyndingen 1 + 5 endnu gav tydelig Binding, medens lavere Fortyndinger ikke mere gav Binding. Man benyttede derfor Fortyndingen 1 + 5 som Standardkoncentration. Denne Fortynding af Antigenet syntes ved senere Efterprøvninger næsten altid at svare til lavest mulige Organsuspensionfortynding. Den svarede til Koncentration 7 (af en Opslemming af Kaolin i Vand se F. d. W u l f f's Disp.) og er benyttet, hvis ikke andet er bemærket.

Hele Spørgsmaalet om Antigenfortynding vil iøvrigt senere blive gjort til Genstand for nærmere Omtale. Her drejer det sig kun om de orienterende Forsøg.

Med det omtalte Marsvineserum gjordes Forsøg med forskellige andre Kaninorganer, hvilket viste følgende Forhold:

Serumdoser (Hæmolyse).					
	0,05	0,025	0,01	0,005	0,0025
Kaninleversusp.	0	0	0	0	fuldst.
— nyre -	0	0	0	fuldst.	do.
— binyre -	0	0	fuldst.	do.	do.
— hjerte -	fuldst.	fuldst.	do.	do.	do.
— milt -	næsten komplet Hæmolyse i alle Glas.				

Man finder altsaa stærkest Hæmolyse for det homologe Organ, medens nogle af de andre Organer dog ikke er uvirksomme, saaledes at specielt Nyren virker omtrent lige saa stærkt som Leveren. Disse Forsøg, der, som vi skal se senere, har bekræftet sig ved talrige Undersøgelser, ansporede til videre Forsøg, idet det altsaa straks viste sig, at der dog var en kvantitativ Forskel paa de forskellige Organer.

Til videre Undersøgelser over Kaninlever-Marsvineserum immuniserede man yderligere 2 Marsvin ganske paa samme Maade som de omtalte 3 med en anden Kaninlever, paa samme Maade fjærnet efter Forblødning af Kaninen.

De vundne Sera var, som Tabellerne viser, tildels endog meget virksomme mod Kaninlever og -nyre.

Hvor Absorption er kommet til Anvendelse, er man gaaet frem paa følgende Maade: Den friskt fremstillede Organemulsion er centrifugeret kraftigt og Væsken omhyggeligt afpipetteret. Til en Portion af Serum er derpaa sat ca. $\frac{1}{10}$ Vol. % af Bundfaldet og Blandingen er omhyggeligt rystet. Efter Henstilling i Termostat ved 57 Grader i $\frac{3}{4}$ —1 Time er der atter centrifugeret kraftigt og det øverststaaende

klare Serum er afpipetteret og benyttet til Forsøgene, stadig i Sammenligning med samtidigt udførte Forsøg med det ikke absorberede Serum.

Noget tydeligt Resultat har disse første Absorptioner ikke givet, dog ser man, at der fjernes Dele saavel af den leverbindende som af den nyrebindende og miltbindende Egenskab ved Absorption, henholdsvis med Kaninnyre og Kaninmilt.

Et Forhold, som vi senere skal komme tilbage til, ser man for Marsvineserum IV's Vedkommende, idet der her ved en Undersøgelse, hvor Organerne har været opbevaret i 6 Uger, ses en samtidig kraftig Nyre- og Levervirkning, medens der, naar Organerne er ca. 9 Uger gamle, kun ses en ret ringe Nyrevirkning, men stadig en kraftig Levervirkning. At ogsaa Levervirkningen svækkes betydeligt ved Opbevaring af Organerne i længere Tid, ses ved Marsvineserum V, hvor Leverbindingen er langt svagere ved de 8 Uger opbevarede Organer end ved de 5 Uger opbevarede. Miltbindingen er i de gjorte Forsøg mindst lige saa stærk som Leverbindingen.

De benyttede Marsvin er dræbte, naar det viste sig, at deres Serum var virksomt. Da det er forbundet med en Del Vanskelighed at hjertepunktere Marsvin gentagne Gange, og da det jo ogsaa er ret begrænset, hvor meget Serum man kan faa af hvert Marsvin, er man i de senere Forsøg gaaet over til at bruge Kaniner til Forsøgsdyr, idet man har immuniseret disse med de forskellige Organer. Hos Kaninerne har man lettere kunnet følge Immuniseringens Forløb og man har ogsaa kunnet udvinde en større Serummængde.

Desuden har man i de følgende Forsøg til Komplementbindingerne benyttet et Antigen, fremstillet paa en noget anden Maade end i de allerede gjorte Forsøg. Det viste sig nemlig, at Resultaterne kunde variere en Del, og man kunde slutte, at Antigenerne var Skyld heri. Paa den tidligere angivne Maade synes det ogsaa vanskeligt at faa en konstant Antigenmængde, idet kun Gennemsigtheden var afgørende, medens altsaa det opløste Æggehvite lodes ude af Betragtning.

Man forsøgte derfor at fremstille Antigener paa følgende Maade: Den paa sædvanlig Maade fremstillede Organgrød, rørt op med en bestemt Mængde Saltvand centrifugeredes kraftigt. Man afpipetterede den diffust uklare Væske efter Centrifugeringen og suspendede det øverste løse Bundfald, der indeholdt de fineste Organpartikler, i Saltvand til en bestemt Koncentration. Paa denne Maade er det langt lettere at dosere Antigenet, idet her kun de uopløste Partikler er medvirkende i Koncentrationsbestemmelsen. Det har ogsaa vist sig, at man paa denne Maade faar mere konstante Resultater.

Marsvin IV.*Forsøg 1).***Hæmolyse.**

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninnyre	
0,1	0	0	Organerne opbevarede ca. 6 Uger
0,05	0	0	
0,02	0	0	
0,01	0	0	
0,005	0	0	Serumkontr.: 100

Forsøg 2). (før Absorptionen)**Hæmolyse.**

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninnyre	
0,1	0	5	Organerne opbevarede ca. 9 Uger
0,05	0	10	
0,02	0	20	
0,01	0	40	
0,005	40	60	
0,002	90	100	Serumkontr.: 100—100
0,001	100	100	

Efter Absorption med Kaninnyre.

Hæmolyse.

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninnyre	
0,1	0	40	Serumkontr.: 100—100
0,05	0	60	
0,02	0	80	
0,01	15	90	
0,005	60	100	
0,002	100	100	
0,001	100	100	

Marsvin V.*Forsøg 3).***Hæmolyse.**

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninnyre	
0,1	0	0	Organerne opbevarede ca. 5 Uger
0,05	0	0	
0,02	0	0	
0,01	0	0	
0,005	0	0	
0,002	80	80	Serumkontr.: 100

Forsøg 4). Serum før Absorptionen.

Hæmolyse.

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninmilt	
0,1	0	0	Organerne opbevarede ca. 8 Uger
0,05	0	0	
0,02	0	0	
0,01	40	0	Serumkontr.: 100—100
0,005	80	40	
0,002	100	100	

Serum efter Absorption med Kaninmilt.

Hæmolyse.

Serumdoser.	Kaninlever	Kaninmilt	
0,1	0	0	Serumkontr.: 60—90
0,05	0	0	
0,02	60	20	
0,01	80	80	
0,005	100	100	
0,002	100	100	

Ved Marsvineforsøgene har vi set, at det er muligt at fremstille komplementbindende Antistoffer ved Injektioner af macererede Organer. Om disse Antistoffers Specificitet kan man foreløbig sige, at den ikke synes at være stor, men at det maaske vil være muligt at faa den frem paa en eller anden Maade.

VI. TEKNIK.

I. Ved Immuniseringen.

DE benyttede Organer har altid været friske eller opbevaret i frossen Tilstand, dog ikke længere end nogle faa Uger, d. v. s. i den Tid, Immuniseringen har staaet paa.

Organerne er for de større Dyrs Vedkommende saavidt mulig gjort blodfrie ved gennem en lille i Karrene indført Kanyle at sprøjte rigeligt Vand — fra en Vandhane — gennem Organet. Paa denne Maade er det muligt at faa en Lever eller et Stykke af denne fuldstændig anæmisk, medens det ikke lykkes saa let for Nyrens Vedkommende. Med Testis lader det sig ikke gøre, men Testis er i sig selv kun lidet blodholdig, saa det spiller formentlig ingen Rolle. Heller ikke Hjerne lader sig befri for Blod. Man har benyttet ca. 4 g af Organet, der først er sønderdelt saa fint som mulig med Saks og Pincet, derpaa revet med steriliseret rent Sand i en lille Morter til en fuldstændig homogen Grød og endelig fortyndet op og omhyggeligt blandet med ca. 20 ccm. 0,9 % Saltvand. Blandingen har man ladet henstaa nogle Minutter, hvorved de grovere Partikler og Sandet har bundfældet sig, og den øverststaaende Væske er derpaa overført til et Centrifugeglas og centrifugeret et Øjeblik. Den øverststaaende Væske efter Centrifugeringen er benyttet til Injektionerne. Denne Væske er altid stærkt blakket. Den første Injektion er givet intravenøst i en Dosis af $\frac{1}{2}$ —1 ccm., de følgende som Regel intraperitonæalt, da man paa denne Maade syntes at miste færrest Dyr, med 4—5 Dages Mellemrum i Doser paa 2—5 ccm. Som Regel har man efter 3 Injektioner faaet et tilstrækkelig stærkt Serum og har saa enten ladet Kaninen forbløde eller ved Aareladning taget en større Portion Blod ca. 1 Uge efter sidste Injektion. Har man ladet Kaninen leve, ser man Antistofmængden i Blodet langsomt aftage for helt at svinde i Løbet af ca. $\frac{1}{2}$ Aar. I enkelte Tilfælde har man da ved et Par nye Injektioner af samme Organ faaet Antistofmængden reproduceret, men man har ogsaa set et Tilfælde, hvor det

ikke var muligt ved fornyede Injektioner at faa reproducet noget Antistof.

Hvis det ikke har været muligt ved de omtalte 3 Injektioner at faa et tilstrækkelig komplementbindende Serum, har man givet yderligere 2 Injektioner, og hvis dette ikke har været tilstrækkeligt, har man opgivet Immunisering med vedkommende Kanin.

Serum er stedse »inaktiveret« paa sædvanlig Maade ved Opvarmning til 55 Grader i $\frac{1}{2}$ Time.

Til Forsøgene er benyttet udvoksede »ubrugte« Kaniner. Man har ikke bemærket nogen Forskel i Antistofdannelsen hos de forskellige Kaniner, men har ganske vist ogsaa kun for enkelte af Organernes Vedkommende immuniseret flere Kaniner med det samme Organ. Immuniseringen efter den omtalte Teknik er mislykket (bortset fra de Tilfælde, hvor Dyrene døde inden Immuniseringens Afslutning) med følgende Organer: Lammetestis, Klaphingstestis og (tildels) Kalvetymus, iøvrigt er Immuniseringen altid lykkedes.

II. Komplementbindingerne.

Man har arbejdet med den Metode, der er benyttet i en Række Arbejder, udgaet fra Statens Seruminstitut og Institutet for alm. Patologi. Man har stadig i ethvert af Hæmolyseglassene benyttet et Totalvolumen paa 1,25 ccm. Serum er, hvis ikke andet er angivet, benyttet i følgende Doser: 0,1, 0,05, 0,02, 0,01, 0,005, 0,002. Stærke Sera har man undertiden inden Afmaalingen fortyndet med Saltvand i Forholdene 1 + 1, 1 + 2 eller 1 + 9, saaledes at Serumdoserne herved bliver $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ eller $\frac{1}{10}$ af de omtalte, men dette er i saa Fald bemærket ved de enkelte Forsøg. Iøvrigt er det ved disse Undersøgelser ikke saa meget de absolutte Bindinger som Forholdet mellem de forskellige Organers Bindinger, det kommer an paa. Man har derfor ogsaa *altid* samtidig med det Organ, man ønskede at undersøge, undersøgt det »homologe« Organ, d. v. s. det Organ, ved Injektion af hvilket Antistoffet er frembragt.

Som Komplement er brugt frisktaget Marsvineserum, fortyndet $\frac{1}{10}$. Man har hver Dag udtitreret Komplementet og — til Serumkontrollerne — brugt det i Titerdosis. Som Regel har man ikke brugt Komplement i Doser over 0,14. Man har ligeledes ved hvert Forsøg udtitreret Antigenernes Hæmning og benyttet Komplement i en Dosis = Titerdosis + det af Antigenet alene bundne. Som Regel gav Antigenerne kun en ubetydelig Hæmning.

Antigenerne, hvis Tilberedning straks vil blive omtalt, er altid be-

nyttet i Dosis 0,1. Saltvand er tilføjet i de til hvert Glas beregnede Mængder. Efter Sammenblandingen af Serum + Saltvand + Komplement + Antigen (i den omtalte Rækkefølge) er Glassene hensat i Vandbad ved 37 Grader i 45 Minutter. Denne *Bindingstid* er undertiden forandret, men dette er i saa Fald altid omtalt. Naar Bindingstiden er forbi, er der tilsat 0,5 ccm. 5 % vaskede Faareblodlegemer blandet med lige Dele Faareblodamboceptorfortynding. Faareblodamboceptoren er jævnlig udtitreret og benyttet i $3 \times$ Titerdosis. Naar Faareblodlegemer + Amboceptor for disse er tilsat, hensættes Glassene atter i Vandbadet. Resultaterne aflæstes efter 2 Timers Forløb eller Glassene optoges efter denne Tid og Resultaterne aflæstes den næste Dag, idet Glassene i saa Tilfælde var opbevaret Natten over ved en lav Temperatur. Hæmolyserne er angivet efter den sædvanlige Skala med Betegnelserne 5—100, der angiver alle Overgange fra lige iagttagelig til komplet Hæmolyse.

Til hvert Forsøg er gjort Kontroller, dels for Serum, dels for alle de anvendte Antigener, dels for eventuel Hæmolyse i Blandingen af Faareblodlegemer og Faareblodamboceptor alene. Serumkontrollerne er gjort i Doserne 0,05 & 0,01. Man har ikke taget den største Serumdosis til Kontrol, da der ved denne Serumdosis meget ofte var en ringere Hæmolyse, selv om der i de følgende Glas var fuldstændig manglende Hæmolyse. Dette Forhold skyldes formentlig Kaninserums svagt hæmolyserende Virkning paa Faareblodlegemer, der eventuelt kan blive lidt stærkere efter en Immunisering som Følge af en dermed forbunden »Irritation«. Hvis der tillige i Immunserum findes »heterofil« Antistof, hvilket, som vi skal se, er Tilfældet med flere af de undersøgte Sera, kan man se denne Hæmolyse i Glassene med de større Serumdoser blive ret betydelig. Absorption med Faareblodlegemer inden Forsøgene kan i saa Fald blive nødvendig for at se Hæmolysemanglen, idet Faareblodlegemer absorberer det heterofile Antistof for Faareblodlegemer, men derimod ikke den i normalt Kaninserum værende svage hæmolytiske Virkning, der først omtaltes. Da den omtalte Hæmolyse i Glasset med Serumdosis 0,1 maaske vilde kunne maskere en Egenhæmning i Serum, har man som omtalt ikke gjort Serumkontrolundersøgelse med denne Dosis, men med den næst højeste (0,05), hvor der kun i faa Tilfælde saas en lignende Hæmolyse, og desuden ved Serumdosis 0,01, der særlig havde Interesse, hvis den større Serumdosis gav Hæmning, medens den mindre ikke gav nogen Hæmning. Hvis der ved Forsøgene intet findes omtalt om Kontrollerne, betyder dette, at disse har været i Orden, hvorved vi forstaar, at Hæmolysen har været mindst 80.

Antigenfremstillingen. Efter den under Immuniseringstekniken omtalte Maceration af Organerne og Overførelse til Centrifugeglasset paa den beskrevne Maade, har man centrifugeret kraftigt (ca. 8000 Omdrejn. i Minuttet) i 15 Minutter. Den overstaaende Væske efter Centrifugeringen er suget fuldstændig bort. Denne Væske var som Regel let uklar. Med en Spatel har man derpaa afskrabet det øverste af Bundfaldet, der indeholder de fineste Partikler, og opslemmet dette i Saltvand til en Standardkoncentration, svarende til den i Ferd. Wulff's Arbejde omtalte Koncentration 7. Koncentrationen er bedømt paa den Maade, at man har set paa en tynd trykt Streg gennem Væsken og sammenlignet denne med Væsken i Standardglasset. Som omtalt under de orienterende Forsøg har den der omtalte Antigenfremstillingsmaade givet mindre gode Resultater, medens dette Antigen maa være lettere at dosere i konstant »Organtæthed«, og derfor ogsaa har givet bedre Resultater.

Hvis intet andet er bemærket om Antigenet, er det benyttet i »Standardtæthed« og fremstillet paa den angivne Maade.

Absorptioner.

Absorptionerne er foretaget baade i fortyndet og ufortyndet Serum. Som Regel har det vist sig hensigtsmæssigt at foretage Absorption i Serum, fortyndet i Forhold til dets Styrke. Organerne, hvormed Absorptionerne skulde foretages, er behandlet paa samme Maade som omtalt under Antigentilberedningen. Af det øverste løse Bundfald efter den kraftige Centrifugering har man med Spatel afskrabet en passende Mængde (ca. $\frac{1}{2}$ ccm. til 1 ccm Serum) og suspenderet dette i Serum, hvorved er fremkommet en tæt, uigennemsigtig Suspension. Efter Henstilling i Vandbad ved 37 Grader i $\frac{3}{4}$ —1 Time, hvorunder Suspensionen er rystet et Par Gange, har man centrifugeret meget kraftigt i ca. 15 Minutter. Det over Bundfaldet staaende Serum er benyttet til Forsøgene. Vanskeligheden herved ligger i, at man meget ofte faar selvhæmmende Sera efter Absorptionen. Har man ikke ved Centrifugering faaet et fuldstændig klart Serum, faar man som Regel en Selvhæmning, medens et fuldstændig klart Serum som Regel ikke vil være hæmmende. Ligeledes faar man som Regel hæmmende Sera ved Absorptioner, der har varet længere end 1 Time eller ved 2 Absorptioner af samme Serum. Ikke sjældent mislykkes Absorptionen enten herved eller ved at der ikke absorberes nævneværdigt selv med homologt Organ.

VII. UNDERSØGELSER OVER DE ENKELTE ORGAN-ANTISERA.

Faarelever-Antiserum.

VED Injektioner af Faarelever paa Kaniner har man i 3 Tilfælde fremstillet gode Antisera mod Faarelever. Allerede efter 3 Injektioner saas en Komplementbinding med det homologe Organ (Faareleveren), der f. Ex. kunde se saaledes ud:

0—0—0—0—0—60

saaledes at der altsaa endnu var total Hæmning for Hæmolyse ved en Serumdosis paa 0,005, medens der ved en Serumdosis paa 0,002 var Hæmolysen 60 — altsaa godt halvt hæmolyseret Faareblod.

Vi vil nu først se paa dette Serums Virkning paa andre Faareorganer i Forhold til dets Virkning paa Faarelever for at undersøge, om der findes en »Organspecificitet« af vedkommende Serum. Ved tidligere Undersøgelser saa vi, at Lever og Nyre syntes at være beslægtede med hinanden i deres immunologiske Forhold, vi vil derfor først undersøge:

A) Forholdet mellem Faarelever og Faarenyre.

Ved Benyttelsen af friske Organer til Antigentilberedning syntes der ikke at være nogen Forskel paa disse 2 Organer. Man kunde f. Ex. faa følgende Bindinger:

Faarelever: 0—0—0—0—10—90

Faarenyre: 0—0—0—0—10—90

Altsaa ingen paaviselig Forskel.

Det viste sig imidlertid, at man kunde faa en Forskel frem, ogsaa ved simpel Komplementbinding, naar man blot benyttede lidt ældre Organer, der som sædvanlig havde været opbevaret i frossen Tilstand, til Antigentilberedningen. Er Organerne saaledes opbevaret f. Ex. 12 Dage, kan man faa følgende Forhold:

Faarelever: 5—0—0—0—10—50

Faarenyre: 5—0—5—20—70—100

I dette Forsøg ses Faareleveren at virke stærkere end Faarennyren. Undersøger man Forholdet ved endnu længere opbevarede Organer, ser man, efterhaanden som Organerne bliver ældre, en gradvis Stigning af Forskellen mellem Lever og Nyre, f. Ex. ved 6 Uger gamle Organer:

Faarelever: 5—0—0—5—80—90

Faarennyre: 80—60—60—80—90—90

eller — i et andet Forsøg:

Faarelever: 10—0—0—40—80—100

Faarennyre: 80—80—80—100

I det sidste Forsøg ses saaledes en tydelig Virkning af Leveren, medens Nyren er uvirksom.

Hvorledes dette Forhold skal forklares, vil der senere blive Lejlighed til at diskutere, foreløbig skal man indskrænke sig til at meddele Forsøgenes Resultater. Vi skal dog allerede paa dette Tidspunkt pege paa, at ikke alene Nyrebindingerne, men ogsaa Leverbindingerne er svækket ved Organernes Opbevaring.

Man har dernæst forsøgt at *absorbere* Serum med forskellige Organer, først Faarelever og Faarennyre, dernæst Faareblodlegemer og Faaremuskel, for paa denne Maade at forsøge en Udredning af, hvilken Form for Antistof der findes i dette med Faareleverinjektioner fremstillede Serum. Særlig haabede man herved at komme til Klarhed over, om der fandtes et specifikt Antistof for Leveren i Serum.

Det viste sig, som man kunde vente, at man ved Absorption med homologt Organ (Faarelever) fik et mod begge Organer uvirksomt Serum, medens Absorption med Faareblodlegemer intet forandrede i Forholdet.

Før Absorptionerne:

Faarelever: 5—0—0—0—10—50

Faarennyre: 5—0—5—20—70—100

Efter Absorption med Faarelever:

Faarelever: 100—80—60—70—80—90

Faarennyre: 100—80—70—70—90—100

Efter Absorption med Faareblodlegemer:

Faarelever: 5—0—0—0—10—60

Faarennyre: 5—0—5—20—80—100

Det har Interesse at se, at Faareblodlegemer ikke absorberer noget af Antistoffet, idet man vil erindre P e a r c e's Injektionsforsøg, ved hvilke han kom til den Slutning, at der ikke fandtes specifikke Organ-antistoffer, men at hele den Virkning, Organ-Antisera havde, kunde

forklares ved den hæmolytiske Virkning, der næsten altid fandtes i saadanne Sera. At Levervævet her absorberer hele Antistoffet, medens Blodlegemerne intet absorberer, tyder i høj Grad mod denne Anskuelses Rigtighed.

Absorption med Faarenyre har ikke givet saa klare Resultater. Man maa naturligvis vælge et Tidspunkt, hvor Nyren er virksom som Antigen. Man kan da faa f. Ex. følgende Forhold:

Før Absorptionen:

Faarelever: 5—0—0—0—0—70

Faarenyre: 5—0—0—10—90—90

Efter Absorption med Faarenyre ($2 \times \frac{3}{4}$ Time):

Faarelever: 5—0—0—0—10—100

Faarenyre: 5—5—10—40—90—100 Serumkontrol: 5—80

Som man vil bemærke, er Serum ved Absorptionerne bleven selv-hæmmende. De første 3 Hæmolyser er saaledes Minimumshæmolyser, saa Absorption af det mod Nyren rettede Antistof er maaske større end Forsøget lader formode. I det hele er Absorption med Nyre langt vanskeligere end Absorption med Lever. Dels faar man ofte intet videre af Antistoffet absorberet, dels bliver Serum efter Absorptionen selvhæmmende. I hvert Tilfælde lykkes det aldrig at faa en Absorption til Bunds, medens dette som Regel lykkes med Leveren. Alene dette Forhold viser, at det undersøgte Serum indeholder et mod Leveren rettet særligt Antistof, der ikke kan virke paa Nyren, medens det Antistof, der virker paa Nyren, ikke er specifikt for denne, men ogsaa kan virke paa Leveren. Dette er endnu tydeligere, hvis man sammenligner disse Forsøg med senere Forsøg over Faarenyre-Antiserum, hvor Forholdene er omvendte.

Med den Tanke for Øje, at det mod Nyren rettede Antistof i Faareleverantiserum, var et mere alment virkende Antistof, der ogsaa kunde virke paa de andre Faareorganer, har man forsøgt Absorption med Faaremuskel, for om muligt paa denne Maade at faa det bort-fjærnet. Bindingerne forandredes imidlertid ikke ved denne Absorption.

Faarenyre er det Faareorgan, der staar Leveren nærmest i sin Virkning paa Faarelever-Antiserum. Næst derefter synes Milten at komme.

B) *Forholdet mellem Faarelever og Faaremilt.*

Forsøgene er gjort med ca. 1 Maaned opbevarede Organer. Hvis man benytter den i de orienterende Forsøg beskrevne Antigenfremstillings-maade saaledes at ikke Bundfaldet, men Væsken efter Centrifugerin-gen benyttes til Antigener, faar man følgende Forhold:

Faarelever: 80—20—0—0—0—80—90—100

Faaremilt: 0—0—0—0—5—5—20—60—80

Forholdet er ikke ganske klart. Den omtalte Antigentilberedning er næppe god, men Forsøget viser i al Fald, at Milten kan have en kraftig Virkning paa det undersøgte Serum. Fremstiller man Antigenerne paa den almindelige Maade, faar man et ganske andet Forhold frem:

Faarelever: 5—0—0—0—0—0—90—100

Faaremilt 80—100—100

Derimod faas ved Absorption med Faaremilt følgende:

Faarelever: 5—0—0—0—20—60—100

Faaremilt: 80—80—80—100 Serumkontrol: 60—90

Saaledes har Faaremilt skønt uvirksom ved den simple Komplementbinding (i Forsøgene med de sædvanlige Antigener) dog vist en tydelig Affinitet til det undersøgte Serum, idet det dels ved en anden Antigenfremstillingsmaade kan vise en kraftig Binding, dels af Serum kan absorbere en ikke ubetydelig Del af Faareleverbindingen. Imidlertid er der dog ingen Tvivl om, at Milten virker langt svagere end Leveren.

C) *Forholdet mellem Faarelever og Faaretestis.*

Forskellen er her altid tydelig og tydeligere end mellem Leveren og de hidtil omtalte Organer. Som Regel faas f. Ex. følgende Forhold:

Faarelever: 5—0—0—0—0—60

Faaretestis: 60—60—60

Dog kan i nogle Tilfælde Testisbindingen være noget tydeligere:

Faarelever: 0—0—0—0—0—10

Faaretestis: 10—10—10—20—20—60

Disse Forskelligheder synes at være afhængige af Antigenkoncentrationen. Fremstiller man nemlig Antigenerne i en Koncentration, der er ca 5 Gange saa stærk som den sædvanligt benyttede Koncentration, finder man følgende Forhold:

^{1/10} Serumdoser.

Faarelever: 0—10—60—80—100

Faaretestis: 10—30—40—100

Altsaa ikke visende nogen større Forskel mellem de 2 Organer. Ved samtidige Forsøg med Antigener af den sædvanlige Koncentration faar man derimod:

¹/₁₀ Serumdoser.

Faarelever: 0—10—60—80—100

Faaretestis: 90—100

Som man ser, er Testisbindingen, men ikke Leverbindingen svækket ved Antigenfortyndingen.

Testis' Affinitet til Faarelever-Antiserum kan foruden ved Forøgelse af Antigenkoncentrationen ogsaa paavises ved Forøgelse af Bindings-tiden. Hvis denne, der som beskrevet under Tekniken ved Komplement-bindingerne i de sædvanlige Forsøg er ³/₄ Time, forøges til 3 Timer, faar man følgende Forhold:

Sædvanlig Bindingstid:

Faarelever: 0—0—0—0—0—80

Faaretestis: 80—80—90—90—90—90

3 Timers Bindingstid:

Faarelever: 0—0—0—0—0—0

Faaretestis: 5—0—0—0—10—100.

Det lykkes altsaa herved at faa en tydelig Testisbinding frem, men det lykkes ikke at ophæve Forskellen mellem Lever og Testisbinding. Det er saaledes tydeligt, at der er en *Aviditetsforskel* mellem de 2 Organer overfor Faarelever-Antiserum. Denne Aviditetsforskel kunde ogsaa tænkes paavist ved en Forsøgsordning, hvor man efter den sædvanlige Binding centrifugerede Glassene. Man har tidligere benyttet dette til at faa fjærnet Antigen + Komplement, for saa i den afpipetterede Væske fra Glassene at tilsætte de sensibiliserede Blodlegemer og derved paavise Komplementmanglen. Dette forudsætter, at Aviditeten skyldes en mere eller mindre fast Forbindelse mellem Komplement og Antigen + Antistof, saaledes at denne Forbindelse ved mindre Aviditet atter kan løses, og Komplementet derved frigøres til det ny tilsatte Komplex (Blodlegemer + hæmolytisk Amboceptor).

Med de her brugte Antigener er dette imidlertid ikke lykkedes, hvilket følgende Forsøg viser:

Sædvanlig Fremgangsmaade:

Faarelever: 0—0—0—0—0—80

Faaretestis: 80—80—90—90—90—90

Centrifugering og Afpipettering af Væsken før Blodtilsætning:

Faarelever: 0—0—0—0—0—90

Faaretestis: 90—70—80—80—90—90

At dette ikke lykkes, skyldes muligvis, at Antigenerne her er Æggehvide-stoffer, der ikke ved Centrifugering lader sig fjærne fuldstændig fra Blandingen, i hvert Tilfælde ikke paa dette Tidspunkt.

Absorption med Testis har ingen nævneværdig Indflydelse paa Forholdet, hvad jo ogsaa let kan forklares ved den ringe Aviditet, Testis i det hele har til dette Serum. F. Ex.:

Før Absorptionen:

Faarelever: 10—0—0—0—0—10—30—80—100

Faaretestis: 80—40—30—30—70—80—80—80—80

Efter Absorptionen:

Faarelever: 10—0—0—0—0—80—80—80—80

Faaretestis: 80—40—30—30—70—70—80—80—90 Serumk. 60—80

Faareleverbindingen synes i dette Tilfælde at have lidt mere ved Absorptionen end Faaretestisbindingen, der dog i det hele ikke er stærk.

D) *Forholdet mellem Faarelever og Faarehjerne.*

Ved nogle faa Undersøgelser, der er gjort over dette Forhold, har man fundet Faarehjerne uvirksom som Antigen overfor Faarelever-Antiserum.

Faarelever-Antiserum viser altsaa en tydelig, men *kvantitativ Organspecificitet* overfor de undersøgte Organer. Af disse findes Nyren at staa Leveren nærmest, dernæst Milten, medens Testis og Hjærnen staa fjærnest.

De øvrige Organer viser deres Affinitet til det undersøgte Serum dels ved at kunne give Komplementbinding med det, dels ved at kunne absorbere noget af Serums mod det homologe Organ rettede Virkning. Det lykkedes dog ikke med de andre Organer at absorbere hele den mod Leveren rettede Virkning, medens man med Leveren kunde bortabsorbere saavel Levervirkningen som Virkningen af de andre Organer. At Organernes Serumindhold skulde spille nogen Rolle for Immuniseringen, har tidligere været antaget. Jeg har derfor undersøgt, om Faareserum skulde være virksomt som Antigen overfor Faarelever-Antiserum, men fundet, at dette ikke var Tilfældet, saaledes at den omtalte Formodning ikke finder nogen Støtte ved dette. Det i Serum værende Antistof synes saaledes at være et *Organ-Antistof*, der i sig indeholder et specifikt Antistof for det homologe Organ, men desuden ogsaa Antistoffer af begrænset Rækkevide overfor de øvrige Organer. Aviditetsforskelligheder syntes at spille en betydelig Rolle ved disse Antistoffers Indvirkning paa Organerne.

Man har dernæst undersøgt *Artspecificiteten* for det omtalte Serum, og har særlig haft Opmærksomheden henvendt paa andre Dyrs Levere.

E) *Forholdet mellem Faarelever og andre Dyrs Levere.*

Som det var at vente, finder man her den stærkeste Virkning af Levere, der stammer fra Faaret nærstaaende Dyrearter, medens mere fjærintstaaende Dyrearter viser en svagere Virkning.

Oxelever virker i frisk Tilstand ganske paa samme Maade som Faarelever som Antigen i Komplementbindingsforsøgene.

Ved ca. 6 Uger opbevarede Organer kan endnu faas flg. Forhold:

Faarelever: 0—0—0—30—60—90

Oxelever: 5—0—0—30—80—100

Ved at benytte ca. 2 Maaneder opbevarede Organer til Antigen kan derimod følgende Forhold faas frem:

Faarelever: 60—10—0—40—80—100

Oxelever: 100—60—40—100—100—100

Som man ser, er der paa dette Tidspunkt en tydelig Forskel paa de 2 Organer. Forskellen kommer dog først senere og er mindre tydelig end den, vi fandt mellem Faarelever og Faarenyre.

Man har endogsaa ved paa dette Tidspunkt at absorbere Serum med Oxlever faaet et Serum, der var uvirksomt saavel mod Oxelever som mod Faarelever. Dog behøver dette ikke at betyde, at den faareleverbindende Evne er bortabsorberet af Serum, men kun, at den med den benyttede Forsøgsordning ikke har kunnet konstateres. Derimod betyder det, at Oxelever, skønt tilsyneladende uvirksom i Forsøget, dog endnu har Affinitet til Serum.

Gedelever virker som Oxelever. Hvis man benytter Antigener fra Organer, der ikke er af samme Alder, kan man faa forvirrende Resultater frem. F. Ex.:

Fra ca. 6 Uger opbevaret Faarelever: 10—10—0—40—80—100

Fra frisk Gedelever: 20—10—0—0—40—100

Altsaa en stærkere Virkning af det heterologe Organ end af det homologe. (I alle de iøvrigt omtalte Forsøg har man benyttet Organer af samme Alder, hvor ikke andet er omtalt).

Menneskelever er uvirksom, ligeledes *Hundelever* og *Svinelever*.

Hestelever og *Hønseler* er i nogen Grad virksomme:

Faarelever: 20—0—0—0—20—100

Hestelever: 0—0—0—60—100

Hønselever: 0—0—60—80—100

Kattelever har ligeledes nogen Virkning.

Faarelever: 0—0—0—10—20—100

Kattelever: 20—10—20—90—100

Som Hovedregel overfor andre Dyrs Leverer gælder altsaa, som før sagt, at de nærstaaende Dyrearters Leverer virker stærkere end de mere fjærntstaaende. Dog gælder dette ogsaa kun som Hovedregel. Der findes sikkert mange Undtagelser. Hønselever virker saaledes stærkere end Svinelever. Af saa nærstaaende Dyrearter som Hund og Kat virker Hundeleveren ikke, medens Katteleveren har en — om end svag — Virkning.

Oxelever er af alle Organer, de artsegne iberegnet, det Organ, der staar Faarelever nærmest i Virkning paa Faarelever-Antiserum. Dog har det været muligt at adskille de to Organer ved at opbevare dem i frossen Tilstand.

F) *Forholdet mellem Faarelever og enkelte andre Organer.*

Mod *Oxelinse*, *Marsvinetestis* og *Svinetestis* har dette Serum vist sig uvirksomt.

Som *Resumé* af Undersøgelserne over Faarelever-Antiserum kan siges: Det er muligt ved Injektioner af Faarelever paa Kanin at faa et kraftigt komplementbindende Serum. Dette Serum har en paaviselig relativ Specificitet overfor alle de undersøgte Organer. Af de artsegne Organer virker Faarenyre stærkest, dernæst Faaremilt. Længere tilbage i Virkning staar Faretestis og Faarehjærne, der er omtrent uvirksomme. Af artsfremmede Organer er særlig Leverer undersøgt. Blandt disse staar Oxelever Faarelever meget nær i Virkning, endog nærmere end Faarenyre. Gedelever synes at forholde sig paa samme Maade.

Oxelever-Antiserum.

Da vi ved Undersøgelserne over Faarelever-Antiserum fandt, at dette havde en Affinitet til Oxelever, der nærmede sig stærkt til dets Affinitet til Faarelever, vil det have sin Interesse at se, hvorledes Oxelever-Antiserum forholder sig, særlig i Sammenligning med Faarelever-Antiserum.

Ogsaa med Oxeleversuspension lykkedes det let at faa et med det injicerede Organ kraftigt komplementbindende Serum.

Vi vil først undersøge Forholdene mellem Oxelever og de andre artsegne Organer.

A) *Forholdet mellem Oxelever og Oxenyre.*

I Modsætning til, hvad vi saa ved Faareorganerne, har man her altid fundet en tydelig Forskel, ogsaa med ganske friske Organer. Oxenyre staar dog ikke meget tilbage for Oxelever i Virkning. Ved talrige Undersøgelser har man som Regel fundet et Forhold som følgende:

Oxelever: 5—0—0—0—5—100

Oxenyre: 5—0—0—5—60—100

Ved at forøge Bindingstiden til 3 Timer bliver Bindingerne stærkere, men Forholdet bliver omtrent det samme.

Man har i de senere Forsøg med dette Serum benyttet halve Serumdoser, da det var et ret stærkt Serum, saaledes at det første Tal i Komplementbindingsrækkerne svarer til Serumdosis 0,05 og ikke som ellers til 0,1.

Man har derefter undersøgt, hvorledes *Absorptionsforholdene* stiller sig med dette Serum.

Absorption med det homologe Organ (Oxelever) giver altid en tydelig Svækkelse af begge Bindingerne. Det er herved ikke lykkedes at paavise en Absorption til Bunds, men dette skyldes sikkert, at Serum efter Absorptionerne er meget tilbøjeligt til at blive selvhæmmende, saa der sikkert i Virkeligheden finder en fuldstændig Absorption Sted, men at denne maskeres af det selvhæmmende Serum. F. Ex.:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90

Oxenyre: 5—0—5—50—80—90

Efter Absorption med Oxelever:

Oxelever: 0—5—50—90—90—90

Oxenyre: 5—5—50—90—90—90 Serumkontr.: 30—70

Da Serum altsaa i næststørste Dosis i sig selv giver Bindingen 30, er det sandsynligt, at der overhovedet ikke finder nogen nævneværdig Antigenbinding Sted i ovennævnte Forsøg, saa man formentlig har Ret til at regne med, at Serum med det homologe Organ er absorberet til Bunds.

Man har ligeledes forsøgt at absorbere dette Serum med *Faarelever*, der, som vi senere skal se, er meget virksom overfor det, for om

muligt at se en Forskel mellem denne Absorption og Absorptionen med Oxelever:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90

Oxenyre: 5—0—5—50—80—90

Efter Absorption med Faarelever:

Oxelever: 0—0—30—90—90—90

Oxenyre: 0—5—60—90—90—90

Da dette Serum efter Absorptionen ikke blev selvhæmmende, kan man regne med Bindingerne som reelle. Forsøget viser, at Faarelever absorberer rigeligt af begge Egenskaber, men dog næppe saa meget som Oxelever, og i hvert Tilfælde ikke absorberer til Bunds.

Man har derpaa forsøgt at absorbere Serum med Faarenyre, der ogsaa er ret virksom mod dette Serum, for om muligt at faa Nyrebindingen absorberet uden at faa paavirket Leverbindingen i større Grad. Dette kunde tænkes, hvis man forestiller sig en almen Levervirkning og en almen Nyrevirkning i det fremstillede Serum, der til en vis Grad skulde være uafhængig af hinanden.

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90

Oxenyre: 5—0—5—50—80—90

Efter Absorption med Faarenyre:

Oxelever: 5—0—0—0—60—90

Oxenyre: 5—15—60—90—90—90

Det lykkes altsaa virkelig at faa en ret elektiv Absorption paa denne Maade. Dette tyder paa, at den Virkning, man ved Injektion af Oxelever kan faa mod Oxenyre, ikke er en specifik Oxenyrevirkning, men en mere almen Nyrevirkning.

B) *Forholdet mellem Oxelever og Lever og Milt af Oxeføtus.*

I det efterfølgende har man undersøgt Forholdet mellem det voksne Dyrs Organer og Organerne af et ca. 5 Maaneder gammelt Oxeføtus, for paa denne Maade maaske at komme til Klarhed over, hvilke Stoffer i Organerne, der spiller Rolle ved Antistofdannelsen. Disse Undersøgelser er senere fortsat med andre Organ-Antisera.

Man fandt for Leverens Vedkommende en tydelig mindre Virkning af Fosterorganet end af det voksne Organ.

Oxelever: 0—0—0—10—60—100

Oxeføtuslever: 0—0—10—60—80—100

For Føtusmiltens Vedkommende fandtes en tydelig svagere Binding end med Føtusleveren, nemlig:

5—10—40—70—80—80

hvilket for saa vidt svarer godt til det Forhold, man plejer at se mellem Lever og Milt.

C) *Forholdet mellem Oxelever og Oxetestis.*

Forholdet her svarer ganske til Forholdet med Faareorganerne. Oxetestis virker langt svagere end Oxelever.

Hvis man gør Forsøgene med større Serumdoser, f. Ex. som ellers begynder med Serumdosis 0,1 ccm., kan faas følgende Forhold, der viser, at Testis har en — omend svag — Virkning paa det undersøgte Serum:

Oxelever: 10—5—0—0—0—0

Oxetestis: 20—15—15—20—90—100

Gør man derimod Forsøgene med 3 Gange saa smaa Serumdoser, faas:

Oxelever: 0—0—0—10—60—100

Oxetestis: 70—80—100—100

Man har ogsaa forsøgt Testis af det tidligere omtalte Oxeføtus som Antigen, men fundet den ganske uvirksom.

D) *Oxelinse* er forsøgt som Antigen, men fundet uvirksom.

For de *artsegne Organer* har man altsaa med dette Serum i det store og hele fundet ganske de samme Forhold, som vi fandt med Faarelever-Antiserum. Nyren synes kun her tydeligere end det var Tilfældet med Faareorganerne at staa tilbage for Leveren.

Gaar vi derefter til de *artsfremmede Organer*, vil vi først undersøge de artsfremmede Levere, og da væsentlig Faarelever, som vi efter Undersøgelserne med Faarelever-Antiserum kan vente at finde særlig virksom mod Oxelever-Antiserum.

E) *Forholdet mellem Oxelever og Faarelever.*

Undersøgelserne svarer i Virkeligheden ganske til de med Faarelever Antiserum gjorde overfor de samme 2 Organer, kun at Organerne her har byttet Plads. Da man imidlertid har gjort endnu en Række Undersøgelser med dette Serum, skal vi atter optage Spørgsmaalet om

disse 2 hinanden saa nærstaaende Antigener og deres eventuelle Forskelligheder:

Med friske Organer som Antigener finder man tilsyneladende ingen Forskel i Komplementbindingerne:

Oxelever: 0—0—0—0—10—90
Faarelever: 0—0—0—0—10—90

Man har Grund til at formode, at det er muligt ved Fortynding af Antigenerne at faa en Forskel frem, idet man ved det tilsvarende Faarelever-Antiserum saa denne komme frem, naar Organerne opbevaredes. Opbevaring af Organerne svækkede nemlig, som vi saa Bindingerne for begge Organer, men fortrinsvis det heterologe Organs. I hvert Tilfælde har vi set, at en forøget Antigenkoncentration har forøget Bindingerne. Man kunde saaledes tænke sig, at der af det ene Antigen krævedes en vis Organkoncentration for at give Totalbinding med en vis Serummængde, medens der af det andet Antigen krævedes en noget større Organkoncentration for at give den samme Binding. Hvis man forøger Koncentrationerne, kan man komme op paa en Koncentration, der er tilstrækkelig til at give *samme* Binding med den omtalte Serummængde, medens det ikke derfor er nødvendigt, at den samme Organkoncentration er tilstrækkelig til at give Binding med en mindre Serumdosis (altsaa i næste Glas). For at undersøge dette har man ved disse som ved flere andre Organer, der senere vil blive omtalt, fortyndet Antigenerne med Saltvand i forskellige Forhold og derpaa anstillet Prøver til Sammenligning mellem de 2 Organer i de forskellige Antigenfortyndinger, f. Ex.:

Sædvanligt benyttede Antigener:

Oxelever: 5—0—0—5—15—90
Faarelever: 5—0—0—5—20—90

Antigener fortyndet 2 + 1:

Oxelever: 5—0—0—10—30—90
Faarelever: 5—0—0—10—30—90

Antigener fortyndet 1 + 1:

Oxelever: 10—10—10—15—40—90
Faarelever: 15—10—10—30—80—90

Antigener fortyndet 1 + 2:

Oxelever: 15—15—20—70—90—90
Faarelever: 20—15—20—70—90—90

Som man ser, lykkes det ikke paa denne Maade at faa den samme tydelige Forskel frem, som vi saa, naar Organerne opbevaredes. Hvorledes dette Forhold skal forklares, om der ved Organernes Opbevaring tillige sker noget andet end en simpel ligelig Afsvækning af Antigenerne, skal man ikke her komme nærmere ind paa, men der vil senere blive Lejlighed til at betragte Spørgsmaalet nærmere.

Det Forhold, vi i de omtalte Undersøgelser ved Fortynding af Antigenerne saa, ligner meget, hvad vi allerede flere Gange har set, f. Ex. i Forholdet mellem Faarelever og Faaretestis overfor Faarelever-Antiserum, idet man her saa følgende:

Faarelever: 0—0—0—0—0—10

Faaretestis: 10—10—20—20—60

Og ved Antigenfortyndingerne:

Ikke fortyndet Oxelever: 5—0—0—5—15—90

1 + 2 — — : 15—15—20—70—90—90

Man kunde saaledes efter dette godt tænke sig, at det omtalte Forhold mellem Faarelever og Faaretestis simpelt hen kunde skyldes en lavere Antigenkoncentration i Testissuspensionen end i Leversuspensionen. Ved at vende Forsøgene om og med Testisinjektioner frembringe et Antiserum, ser man imidlertid, at dette ikke er Tilfældet, hvilket man vil forstaa ved at følge de senere Forsøg.

Vi vil nu vende tilbage til Forholdet mellem Oxelever og Faarelever overfor det undersøgte Oxelever-Antiserum og se, hvorledes Forholdet bliver, naar man benytter opbevarede Organer til Antigentilberedning. Man vil da se det samme Forhold gentage sig, som vi saa med Faarelever-Antiserum overfor de samme 2 Organer. F. Ex. ved ca. 14 Dage gamle Organer:

Oxelever: 5—0—0—0—5—100

Faarelever: 5—0—0—10—90—100

Altsaa nu en tydelig Forskel til Fordel for det homologe Organ. Ogsaa med andre Antigener end det sædvanligt benyttede kan man paa dette Tidspunkt faa den samme Forskel frem. Man har til dette Formaal fremstillet Antigenerne ved at tage nøjagtigt 2 g af hvert af de frosne Organer, rive dem med Sand paa sædvanlig Maade, fortyndet med 20 ccm. Saltvand og centrifugere kraftigt i 15 Minutter. Den øverststaaende let plumrede Væske, fortyndet med 4 Dele Saltvand er derpaa benyttet som Antigen i de sædvanlige Doser. Antigenet gav ingen paaviselig Egenhæmning. Resultatet med disse Antigener blev:

Oxelever (væske): 5—0—0—0—5—100

Faarelever (væske): 5—0—0—5—90—100

Altsaa nøjagtig samme Resultat som med de sædvanligt benyttede Antigener.

Ogsaa ved *Absorptionsforsøg* har man forsøgt at klarlægge dette Serums Forhold.

Man har absorberet Serum dels med *Oxelever*, dels med *Faarelever* og herved fundet følgende Forhold:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—5—40—100

Faarelever: 5—5—0—5—40—100

Efter Absorption med Oxelever:

Oxelever: 60—80—100—100

Faarelever: 40—60—90—100 Serumkontr.: 60—90

Efter Absorption med Faarelever:

Oxelever: 0—0—20—60—100

Faarelever: 10—20—70—100 Serumkontr.: 50—100

Absorptionen er, som man af Bindingerne med det ikke absorberede Serum vil se, foretaget med friske Organer. Det er tydeligt, at Oxelever absorberer Serum praktisk talt til Bunds, medens Faarelever absorberer afgjort mindre, men dog af begge Egenskaber rigeligt, dog saaledes, at Oxelever efter Absorptionen virker tydeligt stærkere end Faarelever.

Det maa saaledes ogsaa ved dette Forsøg anses for fastslaaet, at Serum har den største Affinitet til det homologe Organ, skønt man ikke ved simpel Komplementbinding har kunnet paavise nogen Forskel mellem det homologe og det heterologe Organ.

Paa samme Maade som ved Oxenyre har man ogsaa her forsøgt ved Absorption med Faarenyre at faa en specifik Virkning frem, idet man tænkte sig at faa Faarebindingen bortabsorberet paa denne Maade uden at skade Oxebindingen. Resultatet kan dog ikke siges at svare til Forventningerne, idet dette Organ kun absorberede lidt, dog maaske lidt mere af Faareleverbindingen end af Oxeleverbindingen:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90

Faarelever: 5—0—0—10—50—90

Efter Absorption med Faarenyre:

Oxelever: 5—0—0—0—60—90

Faarelever: 0—0—5—30—80—90

Yderligere har man forsøgt at afkorte den sædvanlige Bindingstid mellem Serum + Antigen + Komplement fra den sædvanlige $\frac{3}{4}$ Time til 15 Minutter uden at dette har haft ringeste Virkning paa Oxe- og Faareleverbindingerne.

Som man ser, svarer Undersøgelserne over Oxelever-Antiserum ganske til Undersøgelserne over Faarelever-Antiserum med Hensyn til Forholdet mellem Oxelever og Faarelever. Dette viser, at der er et meget nært immunologisk Slægtskab mellem disse 2 Organer, men at det dog er muligt paa forskellig Maade at adskille dem ad serologisk Vej.

Vi skal nu gaa over til at undersøge, hvorledes andre Dyrs Levere forholder sig til det undersøgte Serum.

F) *Marsvinelever* har omtrent samme Virkning som Oxelever, men en Adskillelse er dog altid mulig med den sædvanligt benyttede Teknik:

Oxelever: 5—0—0—0—0—90

Marsvinelever: 5—0—0—0—30—90

Hestelever har givet noget forvirrende Resultater, idet Leveren fra en (almindelig) Hest har givet et Antigen, der kun i ringe Grad stod tilbage for Oxelever, medens en anden (islandsk) Hestelever saa godt som ingen Virkning havde i Sammenligning med Oxelever.

Hundelever og *Svinelever* var praktisk talt uvirksomme:

Oxelever: 5—0—0—0—0—10

Hundelever: 80—60—60—70—70—100

Svinelever: ?—70—60—60—80—100

Menneskelever (Sektionsmateriale) havde en tydelig Virkning, men stod dog meget tilbage for Oxelever:

Oxelever: 0—0—0—0—50

Menneskelever: 20—20—5—30—50—90

Ogsaa *Hønslever* var virksom, men stod tydeligt tilbage for Oxelever:

Oxelever: 5—0—0—0—0—10

Hønslever: ?—0—0—5—20—100

Kattelever forholdt sig omtrent paa samme Maade:

Oxelever: 0—0—0—10—20—100

Kattelever: 0—0—10—20—100

Forholdet mellem Oxelever og de andre Dyrs Levere overfor Oxelever-Antiserum ses saaledes at svare ret nøje til det Forhold, vi fandt

mellem Faarelever og de samme Dyrs Leverer overfor Faarelever-Anti-Serum, et Forhold, der atter peger paa den store Lighed, der er mellem Oxelever og Faarelever.

G) Vi kommer nu til Forholdet mellem *andre Dyrs øvrige Organer* og Oxelever overfor det undersøgte Serum.

Alle de undersøgte Organer staar betydeligt under Leverne i deres Virkning paa Oxelever-Antiserum. Medens saaledes Faarelever saas at være af betydelig Virkning, findes *Faarenyre* at staa tydeligt tilbage for Oxelever:

Oxelever: 5—0—0—0—5—90
Faarenyre: 10—0—0—60—90—100

Hvis man absorberer med Faarenyre, kan man yderligere faa den væsentligste Del af Faarenyrebindingen bortabsorberet uden at Oxeleverbindingen lider nævneværdigt:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—5—80—100
Faarenyre: 10—0—0—60—90—100

Efter Absorption med Faarenyre:

Oxelever: 5—0—0—10—70—100
Faarenyre: 40—45—100

Der synes saaledes at være en større Forskel, end vi tidligere har set, mellem den Faarenyre- og den Oxelever-bindende Egenskab i Oxelever-Antiserum. Forskellen synes yderligere kun at komme frem ved Absorption med selve Faarenyren og ikke med andre Organer. Absorberer man nemlig med Faarelever, ses en stærkere Absorption af begge Antistoffer, men selve Forholdet holder sig omtrent uforandret:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90
Faarenyre: 5—0—5—40—80—90

Efter Absorption med Faarelever:

Oxelever: 0—0—30—90—90—90
Faarenyre: 0—10—50—90—90—90

Absorption med Oxelever er den virksomste, giver f. Ex. følgende:

Før Absorptionen:

Oxelever: 5—0—0—0—30—90
Faarenyre: 5—0—5—40—80—90

Efter Absorptionen med Oxelever:

Oxelever: 0—5—50—90—90—90

Faarenyre: 0—0—40—90—90—90 Serumkontr.: 30—90

Som man ser, er Serum en Del selvhæmmende efter Absorptionen, saa man kan sikkert her regne med en Absorption til Bunds.

Af *andre Dyrs Nyre* fandtes *Hestenyre* og *Svinenyre* kun meget lidt virksomme, medens *Marsvinenyre* var noget virksom, men dog stod en Del tilbage for Marsvinelever.

Af *andre undersøgte Organer* fandtes *Svinetestis*, der synes at være et ret fjærntstaaende Organ, i nogen Grad virksomt som Antigen:

Oxelever: 0—0—0—0—60—100

Svinetestis: 5—10—40—80—100—100

Slægtskabet viste sig ogsaa ved, at man med *Svinetestis*, foruden af *Svinetestis-Antistoffet* ogsaa kunde absorbere noget af *Oxelever-Antistoffet*. Efter Absorption med *Svinetestis* fandtes saaledes:

Oxelever: 0—0—0—40—90—100

Svinetestis: 10—60—90—100

Hestehjerne var ved den sædvanlige Metodik omtrent u virksom:

Oxelever: 0—0—0—0—0—40

Hestehjerne: 40—40—100

Ved at forøge Bindingstiden til 3 Timer, ligesom ved de tidligere omtalte Forsøg af samme Art, kunde man derimod faa en tydelig, omend ikke særlig stærk Virkning frem:

3 Timers Bindingstid:

Oxelever: 0—0—0—0—0—10

Hestehjerne: 10—10—20—60—100

Resumé af Undersøgelserne over Oxelever-Antiserum:

I det store og hele genfinder vi altsaa ved *Oxelever-Antiserum*, hvad vi fandt ved *Faarelever-Antiserum*. Blandt de artsegne Organer den tydeligste Virkning paa Nyren. Ved *Oxelever-Antiserum* var dog Nyrevirkningen altid mindre end Levervirkningen, hvad den, som man vil erindre, ikke altid var ved *Faarelever-Antiserum*. Af de undersøgte artsfremmede Organer virkede Leverorganerne tydelig stærkest, og vi saa her atter *Faarelever* omtrent lige saa virksom som *Oxelever*, idet hele som det Organ, der kommer *Oxeleveren* nærmest i Virkning. Det var ofte kun muligt ved særlige Forsøgsbetingelser at adskille *Faarelever* fra *Oxelever*, men det lod sig gøre.

Hønselever-Antiserum.

Efter at vi har undersøgt Faarelever- og Oxelever-Antiserum, der, som vi saa, havde stor Lighed med hinanden, saaledes at man mente sig berettiget til at slutte, at disse to Organer stod hinanden meget nær i serologisk Henseende, kan det have sin Interesse at se, hvorledes Leveren af et mere fjæntstaaende Dyr, nemlig Høne, forholder sig ved en Række tilsvarende Prøver. Man saa, at denne Lever vel var virksom, men dog stod tydeligt tilbage for de allerede omtalte Levere i Virkning mod de to undersøgte Sera.

Det lykkedes ved Injektion af Hønselever at faa et meget kraftigt Serum, saaledes at man i Forsøgene med dette Serum har benyttet Serum i $\frac{1}{10}$ Doser (altsaa saaledes, at det første Tal i Komplementbindingerne svarer til 0,01 ccm. Serum).

Da vi ved de tidligere Forsøg med Lever-Antisera saa, at Nyren virkede omtrent lige saa stærkt som Leveren, vil vi først ogsaa med dette Serum undersøge dets Forhold til den artsegne Nyre i Sammenligning med Leveren.

A) Forholdet mellem Hønselever og Hønsenyre.

Det viser sig, at dette Forhold svarer ganske til, hvad vi saa ved de andre Lever-Antisera med Hensyn til Forholdet mellem den homologe Lever og Nyre. Ved friske Organer kan Forholdet saaledes findes som flg.:

Hønselever: 0—0—0—5—40—90

Hønsenyre: 0—0—0—5—40—90

At der dog ogsaa paa dette Tidspunkt findes en Forskel paa de to Bindinger, kan man se ved at afkorte Bindingstiden. Man ser da med de samme Antigener, der er benyttet ovenfor, men med en Bindingstid paa 15 Minutter i Stedet for de sædvanligt benyttede 45 Minutter, følgende Forh.:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Hønsenyre: 0—0—10—40—90—100

Og ved Afkortning af Bindingstiden til 7 Minutter:

Hønselever: 10—0—10—80—90—100

Hønsenyre: 20—20—80—90—100

Ogsaa ved at lade Bindingen foregaa ved Stuetemperatur i Stedet for ved 37 Grader, kan man faa Forskellen frem. Bindingstiden har man her ladet uforandret (45 Minutter).

Bindingerne var i dette Forsøg ved den sædvanlige Bindingsmaade:

Hønselever: 10—0—0—0—0—30

Hønsenyre: 10—10—0—0—5—100

og ved Binding som omtalt i Stuetemperatur:

Hønselever: 40—20—10—0—10—100

Hønsenyre: 60—40—10—20—90—100

Hvis man med disse Antigener og dette Serum lod Bindingen foregaa i 5 Minutter ved 37 Grader, fik man følgende Forhold:

Hønselever: 50—10—5—15—80—100

Hønsenyre: 90—60—60—90—100

Altsaa i sidste Tilfælde kun Virkning med det homologe Organ.

Disse Forsøg viser, at der er en tydelig Aviditetsforskel mellem Hønselever og Hønsenyre, selv om begge ved den sædvanligt benyttede Teknik indvirker med samme Styrke paa det undersøgte Serum.

Den samme Forskel mellem Lever og Nyre kan findes ved at benytte opbevarede Organer til Antigener. Ved f. Ex. at benytte Organer, der har været opbevaret en Maaned, kan følgende Forhold findes:

Hønselever: 20—5—0—0—20—100

Hønsenyre: 60—40—20—60—100

Det vil altsaa sige, at Hønsenyre svækkes hurtigere end Hønselever som Antigen overfor det undersøgte Serum. Nogen Svækning af Hønselever kan ikke iagttages efter 3 Ugers Forløb, f. Ex.:

Frisk Hønselever: 5—0—0—0—5—80

3 Uger opbev. do. : 0—0—0—0—5—60

Selv med 2 Maaneders opbevaret Hønselever fik man en kraftig Binding:

2 Maaneder opbevaret Hønselever: 0—0—0—0—0—40

Man har forsøgt at opbevare Organsuspensionerne, der benyttedes som Antigen ved Stuetemperatur fra den ene Dag til den anden, eller i Termostat ved 37 Grader i et Par Timer, eller fra den ene Dag til den anden, for at søge opnaaet den samme ulige Svækning af disse to Organers antigene Evne, som man ser ved Organernes Opbevaring i frossen Tilstand, men dette er ikke lykkedes. Som Regel faar man ved denne Henstand af Organemulsionen ubrugelige Antigener, eller højst en ligelig Svækkelse af begge Organernes Antigenitet. Man har ogsaa forsøgt at *fortynde* de friskt tilberedte Organsuspensioner for paa denne Maade faa en Forskel frem, hvilket heller ikke er lykkedes, hvad følgende Forsøg viser:

Antigener ufortyndede:

Hønselever: 5—0—0—0—5—80

Hønsenyre: 0—0—0—0—5—40

Antigener fortyndet 1 + 1:

Hønselever: 5—0—0—10—60—100

Hønsenyre: 0—0—0—0—10—80

Antigener fortyndet 1 + 2:

Hønselever: 40—20—20—20—60—100

Hønsenyre: 10—10—5—10—40—80

Hønsenyre virkede i dette Forsøg undtagelsesvis lidt stærkere end Hønselever, men denne Forskel er ikke bleven forandret ved Fortyndingen af Antigenerne, snarest er Forskellen ved de fortyndede Antigener mere til Fordel for Nyren end for Leveren.

Den tidligere benyttede *Absorptionsmetode* er ogsaa benyttet i dette Tilfælde for at adskille Lever- og Nyrevirkningen paa det undersøgte Serum.

Absorption med selve de paagældende Organer har givet følgende Resultat:

Før Absorptionen:

Hønselever: 10—5—0—0—0—90

Hønsenyre: 15—5—0—0—5—90

Efter Absorption med Hønselever:

Hønselever: 15—10—15—80—90—90

Hønsenyre: 15—15—20—90—90—100

Efter Absorption med Hønsenyre:

Hønselever: 0—0—0—10—90—100

Hønsenyre: 0—0—10—90—100

Man ser i dette Forsøg en ligelig Absorption med Hønselever, saaledes at Forholdet mellem Lever og Nyre efter Absorptionen er det samme som før Absorptionen, medens Absorption med Hønsenyre dels ikke tager saa meget som Hønselever, dels forandrer Forholdet, saaledes at Leveren efter Absorptionen virker betydeligt stærkere end Nyren. Skønt der altsaa ikke ved simpel Komplementbinding fandtes nævneværdig Forskel mellem Hønselever og Hønsenyre, kan man dog ved Absorptionsundersøgelser konstatere en stærkere Affinitet af Levervævet end af Nyrevævet til Serum og desuden en mere specifik Virkning af Lever, der bliver tydelig, naar Serum er absorberet med Nyre.

I visse Tilfælde kan man ogsaa efter Absorption med Hønselever faa et uvirksomt Serum, medens dette aldrig lykkes ved Absorption med Hønsenyre. F. Ex.:

Før Absorptionen:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Hønsenyre: 0—0—0—15—50—90

Efter Absorption med Hønselever:

Hønselever: 70—70—100

Hønsenyre: 40—40—50—60—90

Absorption med Duelever og -nyre, der begge er ret virksomme overfor Hønselever-Antiserum, absorberede ret rigeligt af begge Antistofferne, men mest af Hønsenyre-Antistoffet, saa man maa formode, at der i Antiserum findes en mere almindelig Komponent, efter hvis Fjernelse den specifikke Levervirkning bedre kan gøre sig gældende, f. Ex.:

Før Absorptionen:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Hønsenyre: 0—0—0—15—50—100

Efter Absorption med Duelever:

Hønselever: 0—0—10—90—100

Hønsenyre: 10—5—40—90—100

Specificiteten er dog i dette Tilfælde ikke meget stor. Det samme Forhold genfindes efter Absorption med Duenyre.

B) *Forholdet mellem Hønselever og Hønsemilt.*

Gaar vi derpaa over til Forholdet mellem Hønselever og de øvrige Hønseorganer, finder vi disse staaende langt fjærnere i Virkning end Hønsenyre i Forholdet til Leveren. Nærmest efter Nyren finder vi, som i de andre Undersøgelser over Lever-Antisera, Milten.

Med friske Organer findes her f. Ex. følgende Forhold:

Hønselever: 0—0—0—5—40—90

Hønsemilt: 0—0—0—15—90—100

En Forkortning af Bindingstiden til 15 Minutter er dog allerede her tilstrækkelig til at lade Forskellen komme tydeligt frem:

Ved 15 Minutters Bindingstid:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Hønsemilt: 15—10—30—70—90—100

Man ser her, at Miltbindingen har tabt betydeligt i Styrke, medens Leverbindingen har holdt sig uforandret. Endnu tydeligere ses Forskellen ved at forkorte Bindingstiden til 7 Minutter, hvorved ganske vist ogsaa Leverbindingen lider, men ikke nær saa meget som Miltbindingen.

Ved 7 Minutters Bindingstid:

Hønselever: 10—0—10—80—90—100

Hønsemilt: 60—40—70—90—100

C) De øvrige *Hønseorganer* har vist sig praktisk talt uvirksomme ved den sædvanlige simple Komplementbinding saaledes: *Hønsetestis*, *Hønseblodlegemer*, vaskede og opslemmet til den sædvanlige Tæthed, *Hønseplasma*, i Fortyndingen 1 + 2.

Absorption med Hønseblodlegemer svækker ikke i ringeste Grad Serums Binding med Hønselever, selv om Absorptionen gentages flere Gange i det samme Serum, saaledes at man ikke kan tillægge den med Levervævsinjektionerne stedfundne uundgaelige Erythrocytinjektion nogen Betydning for Antistofdannelsen.

Komplementbinding med Leveren af en 1 Maaned gammel Kylling giver samme Resultat som den voksne Hønes Lever.

Ser vi paa Organspecificiteten af Hønselever-Antiserum med Hensyn til de artsegne Organer, finder vi saaledes samme Forhold, som vi har fundet for de andre Lever-Antisera. Den artsegne Nyre virker omtrent lige saa stærkt som det homologe Organ (Leveren). Milten virker ogsaa tydeligt, men mindre end Nyren, og de andre Organer virker langt svagere.

Gaar vi derpaa over til at undersøge *Artsspecificiteten* for Hønselever-Antiserum, vil vi først se paa de Hønseorganerne nærstaaende Organer, f. Ex. Dueorganer:

D) *Forholdet mellem Hønselever og Duelever.*

Medens Hønen hører til den Gruppe af Dyr, som man har benævnt »Marsvinegruppen«, og hvis Organer ved Injektion paa Kanin fremkalder »heterofilt Antistof«, hører Duen til den anden Gruppe Dyr, der benævnes »Kaningruppen«, hvis Organer ikke fremkalder det nævnte Antistof ved Injektion paa Kanin. Hvis de Antistoffer, vi her har at gøre med, paa væsentlige Punkter staar i Forbindelse med »heterofilt Antistof«, vil man kunne vente at se en tydelig Forskel paa Hønseorganers og Dueorganers Bindingsforhold overfor Hønselever-Antiserum, idet dette Serum indeholder »heterofilt Antistof«.

Det forholder sig imidlertid ikke saaledes. Vi finder Forholdet ganske som vi fandt det ved de andre Lever-Antisera, omtrent som Forholdet mellem Faare- og Oxeorganer overfor disses Antisera.

Duelever virker kun lidt svagere end Hønselever, f. Ex.:

Hønselever: 0—0—0—5—40—90

Duelever: 0—0—0—40—90—100

Paa forskellig Maade kan man faa Forskellen til at træde tydeligere frem, dels ved at forkorte Bindingstiden, dels ved at fortynde Antigenerne, dels ved Absorptionsforsøg.

Forkorter man Bindingstiden til 7 Minutter, faar man følgende Forhold:

Hønselever: 10—0—10—80—90—100

Duelever: 20—30—80—90—100

Fortynding af Antigenerne giver følgende Forhold:

Antigener uforyndet:

Hønselever: 0—0—0—5—40—90

Duelever: 0—0—0—40—90—100

Antigener fortyndet 2 + 1:

Hønselever: 0—0—0—10—80—90

Duelever: 0—0—30—80—90—100

Antigener fortyndet 1 + 1:

Hønselever: 0—0—0—40—90—100

Duelever: 10—15—50—90—100—100

Man ser saaledes, at Hønselever virker paa samme Maade ved Fortyndingen 1 + 1 som Duelever virker i uforyndet Tilstand. Ved nævnte Fortyndingsgrad er derimod Duelever svækket betydeligt mere.

Absorption med Hønselever giver et med begge Antigener uvirksomt Serum:

Før Absorptionen:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Duelever: 0—0—5—90—100—100

Efter Absorption med Hønselever:

Hønselever: 70—70—100

Duelever: 70—80—100

Det samme Serum giver ved samtidig Absorption med Duelever:

Efter Absorption med Duelever:

Hønselever: 0—0—10—90—100

Duelever: 70—70—90—100

Altsaa kan man med Hønselever, men ikke med Duelever, absorbere Serum til Bunds. Absorption med Duelever giver en absolut Specificitet med Hensyn til de to Organer.

Som man ser, fjærnes dog ogsaa en Del af Hønselever-Antistoffet ved Absorption med Dueleveren.

E) *Forholdet mellem Hønselever og andre (Pattedyrs-) Levere.*

Af andre Levere er undersøgt:

Oxelever,
Svinelever,
Hundelever,
Kattelever,
Faarelever og
Hestelever.

Ingen af disse har ved simpel Komplementbinding vist nogen som helst Virkning paa Hønselever-Antiserum. Ogsaa dette tyder paa, at det i dette Serum tilstedeværende »heterofile Antistof« ikke spiller nogen Rolle for Bindingerne, idet heterofilt Antigen findes i flere af de omtalte Dyrs Organer.

Der findes altsaa en relativ Artsspecificitet for det undersøgte Serum, idet mere fjærntstaaende Dyrs Organer ikke har nogen Indvirkning paa det, medens en nærstaaende Dyreart (Due) viser en tydelig, omend ikke saa stærk, Virkning som det homologe Organ.

F) *Forholdet mellem Hønselever og enkelte andre Organer.*

Ligesom Duelever har Duenyre ogsaa nogen Virkning paa Hønselever-Antiserum. Virkningen er omtrent den samme som Duelever, men tydeligt svagere end Hønselever:

Hønselever: 0—0—0—10—40—90

Duenyre: 0—0—5—30—90—100

Efter Absorption med Duelever fjærnes praktisk talt hele Virkningen.

Efter Absorption med Duelever:

Hønselever: 0—0—10—90—100

Duenyre: 15—50—80—100

Af andre undersøgte Organer har man fundet Faare- og Svine-testis og Testis af en 6 Uger gammel Gris uvirksomme overfor det undersøgte Serum.

Sammenligner man nu de 3 Antisera, der er fremstillet ved Injektioner af Faarelever, Oxelever og Hønselever, vil man have bemærket en stor Lighed i Virkningen paa de artsegne Organer. Kun for Faarelever-Antiserums Vedkommende fandtes Lever og Nyrevirkningen mere jævnbyrdig end for de andre Leverantiseras Vedkommende, men det drejer sig sikkert kun om en ringe Gradsforskel. Man har derfor formentlig Ret til at slutte, at man vilde faa lignende relative Forhold frem, hvis man fremstillede Antisera af andre Dyrs Levere end de undersøgte.

Der fandtes en relativ Specificitet overfor det til Injektionerne benyttede Organ. Forskellen mellem dette Organ og de øvrige Organer i deres Virkning paa det undersøgte Serum var dels en Aviditetsforskel (Bindingstidens Indflydelse paa Forholdet), men ogsaa en anden Forskel, idet Absorption med homologt Organ fjernede Antistoffet helt, medens Absorption med heterologt Organ *væsentlig* fjernede Antistoffet for det heterologe Organ. Man saa en ejendommelig Specificitetstiltagen ved Opbevaring af Organerne i frossen Tilstand. Denne synes at betyde en Svækning af Aviditeten, men er i visse Tilfælde saa udtalt, at dette ikke synes tilstrækkelig Forklaring. Som simpel Fortynding af Antigenerne synes denne Opbevaringssvækkelse i hvert Tilfælde ikke at virke. Det var nemlig ikke muligt ved Fortynding af de friske Antigener at faa en lignende Forskel frem som ved Opbevaring af Organerne.

Selv om man ikke ved simpel Komplementbinding kunde paavise Relation til en Række Organer, fandtes en saadan dog, idet en Forlængelse af Bindingstiden kunde fremkalde Reaktionen. Man maa formode, at Antiserum har en Relation til alle Organerne, men med forskellig Aviditet. Ved Undersøgelse af artsfremmede Organer finder man, at Organspecificiteten i flere Tilfælde er større end Artsspecificiteten. Artsspecificiteten er paafaldende mindre udtalt end for de i Serum forekommende antigene Stoffer, saaledes som de almindeligt paavises ved Præcipitinreaktionen. Man finder dog det samme Forhold fremherskende, at beslægtede Dyrearters Organer virker stærkere end fjærnerestaaende Dyrs Organer. Overfor andre Dyrs Organer er der den samme Gradsforskel mellem Organerne indbyrdes som vi fandt ved de artsegne Organer.

Nyre-Antisera.

Efter at have undersøgt forskellige Lever-Antisera skal vi nu gaa over til at se paa Nyre-Antisera, der i flere Henseender afviger ikke ubetydeligt fra de allerede undersøgte Antisera. Vi saa, at Lever-Antiserum virkede stærkt paa det tilsvarende Nyreantigen. En Sammenligning mellem samme Dyrs Lever-Antiserum og Nyre-Antiserum overfor disse 2 Organer har derfor sin store Interesse til Forstaaelsen af Organ-Antistoffernes Sammensætning i det hele.

Vi skal begynde med Undersøgelse af Nyre-Antiserum af det Dyr, hvis Lever-Antiserum havde den største relative Virkning paa den arts-egne Nyre, nemlig:

Faarenyre-Antiserum.

Nyreinjektioner syntes at virke mere giftigt end Leverinjektioner. Der døde et Par Kaniner under Immuniseringsforsøgene, men iøvrigt fik man, hvis Kaninerne levede, altid komplementbindende Sera, dog ikke, eller gennemgaaende ikke, i saa høj Styrke som ved Leverinjektionerne. Med Faarenyre fik man efter 3 Injektioner et Serum, der med Faarenyre gav total Komplementbinding i de første 5—6 Glas. Vi vil nu først undersøge dette Serums Virkning paa de artsegne Organer.

A) *Forholdet mellem Faarenyre og Faarelever.*

Da vi ved Leverundersøgelserne fandt et saa stort Slægtskab mellem Lever og Nyre, kunde man vente at genfinde dette ved Nyreundersøgelser. Dette viser sig ogsaa at være Tilfældet her, omend der ikke findes en saa stor Lighed mellem Organernes Virkning som vi saa ved Faarelever-Antiserum. Man fandt f. Ex. følgende Forhold:

Faarenyre: 0—0—0—0—0—90

Faarelever: 0—0—0—0—60—100

Hvis man nu, for om muligt at faa et paa Nyren specifikt virkende Serum foretager Absorption med Faarelever, saa lykkes dette langt bedre end ved de tilsvarende Forsøg med Faarelever-Antiserum (hvor Absorption foretoges med Faarenyre), hvilket svarer til, hvad der flere Gange har været omtalt, at Nyre ikke er saa let at absorbere et Serum med som Lever. Hvori dette ligger, er ikke saa let at sige, formodentlig er det rent fysiske Forhold, der spiller en Rolle, muligvis kun det, at Nyrevævet ikke let lader sig centrifugere fra efter Ab-

sorptionen. Paa den Maade faar man saa ogsaa de saakaldte »selvhæmmende« Sera, hvorved Absorptionens Resultat maskeres.

Den omtalte Absorption af dette Serum med Faarelever gav følgende Resultat:

Før Absorptionen:

Faarenyre: 0—0—0—0—0—90

Faarelever: 0—0—0—0—60—100

Efter Absorption med Faarelever:

Faarenyre: 0—0—5—90—90—100

Faarelever: 60—70—90—90—100

Ganske vist er der ogsaa absorberet noget af Faarenyrebindingen men det er dog lykkedes at faa et Serum, der reagerer tydeligt paa Faarenyre uden at have nogen nævneværdig Indflydelse paa Faarelever. Absorption med homologt Organ (Faarenyre) gav altid betydelig Svækkelse af begge Bindingerne. Desværre fik man næsten altid stærkt selvhæmmende Sera efter Absorptionen, saa det er ikke lykkedes at paavise en Absorption til Bunds.

Før Absorptionen:

Faarenyre: 0—0—0—0—0—10

Faarelever: 0—0—0—0—0—40

Efter Absorption med Faarenyre:

Faarenyre: 5—5—5—10—60—80

Faarelever: 30—30—30—70—70—70

Der er efter Absorptionen i dette Tilfælde fjærnet mere af Lever-Antistoffet end af Nyre-Antistoffet, skønt Absorptionen er foretaget med Nyre. Dette maa betyde, at det Antistof, der i Serum findes for Faarelever i Virkeligheden har større Affinitet til Faarenyre end til Faarelever. Dette Antistof kan saaledes ikke være identisk med det Antistof, der dannedes ved Injektion af Lever, idet dette forholdt sig omvendt ved Absorption med Faarenyre.

B) Forholdet mellem Faarenyre og Faaremilt.

Ogsaa ved disse Forsøg virker Milten tydelig svagere end det homologe Organ, f. Ex.:

Faarenyre: 5—0—0—10—70—80

Faaremilt: 30—10—40—40—80—80

Ved længere Bindingstid forandres dette Forhold tydeligt, f. Ex. ved 3 Timers Bindingstid:

Faarenyre: 0—0—0—0—30—40—80

Faaremilt: 0—0—0—5—40—50—80

Altsaa ved dette Forsøg ingen Forskel mellem de to Organer. Dette viser ligesom tidligere Forsøg med Milt, at der gør sig en Aviditetsforskel gældende mellem dette Organ og de andre, der i Forsøgene optræder som homologe. Om der desuden findes en anden Forskel, kan ikke afgøres med Sikkerhed ved de foretagne Undersøgelser.

C) *Forholdet mellem Faarenyre og Faaretestis.*

Ved den sædvanlige Komplementbindingsprøve fandtes Faaretestis fuldstændig uvirksom overfor det undersøgte Serum:

Faarenyre: 5—0—0—0—5—20—100

Faaretestis: 80—70—70—80—100

D) *Forholdet mellem Faarenyre og Faaremuskel.*

Ved simpel Komplementbinding fandtes følgende Forhold:

Faarenyre: 10—0—0—0—30—100

Faaremuskel: 40—30—60—70—90—100

Altsaa ingen nævneværdig Virkning af Faaremuskel. At denne dog ikke er uvirksom, kan man se ved at forøge Bindingstiden, herved tiltager Faaremuskelbindingen i Styrke, medens Nyrevirkningen holder sig uforandret, f. Ex.:

Ved 3 Timers Bindingstid:

Faarenyre: 5—0—0—0—60—100

Faaremuskel: 10—5—10—40—100

Det er saaledes sandsynligt, at der i Serum findes et Antistof, der er fælles for alle Faareorganer, men dette Antistof synes ikke at være af større Betydning for Organbindingerne.

I det hele har vi ved *Undersøgelserne med de artsegne Organer* kunnet paavise en tydelig, men relativ Specificitet med Hensyn til det homologe Organ. Ogsaa ved disse Undersøgelser fandtes det serologiske Slægtskab mellem Nyre og Lever større end mellem Nyren og de øvrige Organer. Forskellen mellem Lever og Nyre var dog ved disse Undersøgelser lettere at paavise end ved tilsvarende Undersøgelser med Faarelever-Antiserum. Dette kunde tyde paa en større Specificitet af Nyre-Antiserum end af Lever-Antiserum.

Gaar vi derpaa over til at undersøge Artsspecificiteten for det undersøgte Serum, vil vi først se paa Virkningen af forskellige nærstaaende Dyrs Nyre, hvor vi efter det foregaaende kunde vente den største Virkning.

E) *Forholdet mellem Faarenyre og andre Dyrs Nyrrer.*

Af næstaaende Dyrs Nyrrer er undersøgt Oxenyre og Hestenyre, der begge har en tydelig ringere Virkning end Faarenyre:

Faarenyre: 10—0—0—5—80—100

Oxenyre: 10—0—10—90—100

Hestenyre: 10—10—30—90—100

Et lignende Forhold, som vi fandt mellem Faarelever og Oxelever overfor disse to Dyrs Lever-Antisera, genfinder vi altsaa ikke ved tilsvarende Undersøgelser med Nyre-Antisera af de samme Dyr overfor disse Dyrs Nyrrer.

Ogsaa *Hønsenyre* havde en tilsvarende Virkning, ligesom *Hønsorganer* i det hele synes at være gode Antigener overfor en Række forskellige Organ-Antisera.

F) *Forholdet mellem Faarenyre og andre Dyrs Levere.*

Undersøgt er Oxelever og Hestelever. Disse viste en noget svagere Virkning end de tilsvarende Nyrrer.

Faarenyre: 10—0—0—5—80—100

Oxelever: 15—15—90—100

Hestelever: 15—15—90—100

Man vil erindre, at Forholdet var et andet ved Lever-Antisera, idet disse virkede stærkere paa andre Dyrs Levere end paa de tilsvarende Nyrrer. Ligesom ved Leverundersøgelserne kunde den paaviste Organspecificitet saaledes overføres til fremmede Dyrs Organer i samme Forhold som ved de artsegne Organer.

Sammenfatter vi Undersøgelserne over Faarenyre-Antiserum finder vi en tydelig relativ (»kvantitativ«) Specificitet af Faarenyre overfor alle de undersøgte Organer. Forskellen mellem det homologe og de forskellige heterologe Organer kunde allerede ses ved simpel Komplementbinding i alle Tilfælde, hvilket, som man vil erindre, ikke altid var Tilfældet ved Lever-Antisera.

Oxenyre-Antiserum.

Ligesom vi undersøgte Oxelever-Antiserum i Sammenligning med Faarelever-Antiserum vil vi nu se paa Oxenyre-Antiserum i Sammenligning med Faarenyre-Antiserum.

Med Oxenyre er det lykkedes efter 3 Injektioner at faa et ret kraftigt Serum. Virkningen af dette Serum synes mere specifik over-

for det homologe Organ (Oxenyre) end de tidligere undersøgte Sera, idet det foruden paa Oxenyre egentlig kun havde en nævneværdig Virkning paa Faarenyre. Overfor Oxelever, hvor man efter det foregaaende skulde vente en betydelig Virkning, viste det sig uvirksomt:

Oxenyre: 5—0—0—0—5—70

Oxelever: 90—90—90—90—90—90

Overfor *andre Dyr*s Nyrer viste det noget forskellige Forhold. Som omtalt var *Faarenyre* mest virksom, f. Ex.:

Oxenyre: 5—0—0—0—5—70

Faarenyre: 5—0—0—0—5—90

Eller — i et andet Forsøg:

($\frac{1}{2}$ Serumdoser) Oxenyre: 0—0—0—10—60—80

Faarenyre: 0—0—0—10—70—70

Altsaa en Virkning, der kommer fuldstændig paa Højde med Oxenyre. Imidlertid var det ogsaa her muligt ved Absorptionsforsøg at paavise en større Affinitet til det homologe Organ. Samtidig med de sidst omtalte Komplementbindinger gjordes Absorptionsforsøg, der viste:

Efter Absorption med Oxenyre:

($\frac{1}{2}$ Serumdoser) Oxenyre: 5—10—40—40—70—80

Faarenyre: 5—10—40—40—70—80

Serumkontrol: 60—80

og: efter Absorption med Faarenyre:

($\frac{1}{2}$ Serumdoser) Oxenyre: 0—0—10—60—80—80

Faarenyre: 5—10—50—70—80—80

Serumkontrol: 50—70

Selv om Forskellen ikke er meget stor, ser man dog, at det homologe Organ absorberer ligeligt af begge Antistoffer, medens det heterologe Organ absorberer mest af sit eget Antistof. I hvert Fald absorberer Oxenyre mere end Faarenyre af Oxenyre-Antistoffet, medens begge Organer absorberer lige meget af Faarenyre-Antistoffet.

Mærkelig nok kunde det ogsaa lykkes med et andet Faars Nyre at faa en Forskel frem ved simpel Komplementbinding:

Oxenyre: 0—0—20—40—90—100

Faarenyre: 0—20—40—90—100

En lignende Forskel mellem 2 Dyr's Organer har vi tidligere omtalt. Det er imidlertid en Undtagelse, idet vi meget ofte har set ganske samme (relative) Virkning af forskellige Dyr's Organer overfor samme Serum gennem længere Tid (over 1 Aar).

Absorption med Faarelever og med Faareblodlegemer forandrede ikke Bindingerne med Oxenyre og Faarenyre.

Af særlig Interesse er det, at Absorption med Faarelever ikke absorberede noget af Antistoffet for de omtalte Organer. Der synes saaledes i dette Serum kun at findes Antistof for Nyrer. Man kan i hvert Tilfælde ikke paavise noget Antistof for Lever, hverken ved simpel Komplementbinding eller ved den omtalte Absorption. Det Antistof, der findes for Faarenyre i dette Serum, kan saaledes ikke være identisk med Antistoffet for Faarenyre, der fandtes i Faarenyre-Antiserum eller i Faarelever-Antiserum, idet Faareleverabsorption af begge disse Sera gav en tydelig Forringelse af det omtalte Antistof. Særlig maa det være fuldstændig forskelligt fra det i Faarelever-Antiserum værende Faarenyre-Antistof, da dette lod sig totalt bortabsorbere af Faarelever. Man faar herigennem et Indtryk af, at Organ-Antistofferne maa være af en meget kompliceret Natur.

Af andre Dyrs Nyrer er undersøgt *Hestenyre*, der viste sig uvirksom:

Oxenyre: 5—0—0—0—5—70

Hestenyre: 60—80—80—90—100

Paa samme Maade forholdt sig *Marsvinenyre* og *Svinenyre*.

Overfor *andre Dyrs Levere* viste dette Serum sig, som man kunde vente, ganske uvirksomt. Undersøgt er: *Faarelever*, *Hestelever*, *Svinelever* og *Marsvinelever*. *Svinetestis* var ligeledes uvirksom.

Desværre tabte dette Serum hurtigt sin Virkning, hvad der ellers ikke var Tilfældet med de undersøgte Sera, saa man har ikke kunnet anstille saa mange Prøver, som man kunde ønske, for yderligere at klare disse interessante Forhold.

Virkingen paa Faarenyre er for saa vidt ikke mærkelig, som vi tidligere har set et tydeligt Slægtskab meller Faare- og Oxeorganer. Serum er organspecifikt overfor artsegne Organer og Faareorganer, arts-specifikt overfor alle undersøgte Dyr med Undtagelse af Faar, det er saaledes i mere begrænset Omfang, end vi hidtil har set det saavel organ- som artsspecifikt.

Hestenyre-Antiserum.

Til Sammenligning med de to allerede omtalte Nyre-Antisera er tillige undersøgt et Hestenyre-Antiserum. Det lykkedes ved 3 Injektioner kun at faa et ret svagt Serum. Til Gengæld var dette Serum det mest specifikke af de undersøgte Nyresera. Serum var, som man

kunde vente, stærkt hæmolytisk overfor Faareblodlegemer, hvorfor man, for at undgaa den stærke Hæmolyse i de største Serumdoser, inden Forsøgene absorberede Serum med Faareblodlegemer. Nogen større Indflydelse paa Bindingerne havde denne Absorption ikke, f. Ex.:

Med homologt Antigen (Hestenyre)

Ikke absorberet Serum: 60—40—5—10—30—90

med Faareblodl. absorberet Serum: 10—5—0—15—70—90

men Resultaterne synes mere klare efter Absorptionen.

Resultaterne for de forskellige undersøgte Organer blev:

Hestenyre: 10—5—0—15—70—90

Hestelever: 90—90—90—90—100

Oxenyre: 40—60—80—90—100

Faarenyre: 10—20—60—90—90—100

Oxelever: 90—90—100

Faarelever: 80—80—90—90—90—90

Som man ser, er Faarenyre det eneste af de undersøgte Organer, der i det hele har en Virkning paa Serum bortset fra det homologe Organ. Sandsynligvis staar den tilsyneladende specifikke Virkning af dette Serum dog ogsaa i Forbindelse med, at det er et svagt Serum. Sammenligner man nemlig Specificiteten hos de 3 undersøgte Nyre-Antisera, finder man den mindste Specificitet hos det stærkeste Serum (Faarenyre-Antiserum) og den største Specificitet hos det svageste (Hestenyre-Antiserum). Dette stemmer med mange af vore Undersøgelser, hvor en Forskel i Virkning lettere erkendes ved svage Bindinger end ved stærke.

Sammenfatter vi Undersøgelserne over Nyre-Antisera, finder vi i det hele mere varierende Forhold end ved Lever-Antiserumundersøgelserne. Undersøgelserne tyder paa en større Specificitet af Nyre-Antisera end af Lever-Antisera. Kun i et enkelt Tilfælde — Forholdet mellem Oxenyre og Faarenyre overfor Oxenyre-Antiserum — var Bindingerne mellem homologt og heterologt Organ saa jævnbrydige, at en Adskillelse ved simpel Komplementbinding ikke var mulig. I alle andre Tilfælde var det muligt ved simpel Komplementbinding at paavise det homologe Organs Overvægt. Ogsaa i det omtalte Tilfælde var det muligt ved Absorptionsforsøg at paavise Serums større Affinitet til det homologe Organ. Det var ogsaa hos disse Sera muligt, naar man forlængede Bindingstiden, at paavise en Affinitet til en Række andre

Organer, saaledes at man kan formode en langt større Rækkevidde af Organer, der har Affinitet til Antisera, end den simple Komplement-binding lader formode.

Medens Lever-Antisera stedse havde en stor Affinitet til den arts-egne Nyre, var det ikke i samme Grad Tilfældet, at Nyre-Antisera havde Affinitet til den artsegne Lever. Nyre synes saaledes at indeholde mere specifikt (antistoffrembringende) Antigen end Lever, der i *omtrent* samme Grad indeholder (antistoffrembringende) Antigen for artsegen Lever og Nyre. Der findes en begrænset Organspecificitet og Artsspecificitet. Organspecificiteten genfindes i samme Forhold ved fremmede Dyrs Organer.

Undersøgelserne, særlig over Faarenyre-Antistof i Oxenyre-Antiserum, tyder paa en meget kompliceret og varierende Sammensætning af Organ-Antistofferne.

Testis-Antisera.

Vi skal nu gaa over til at undersøge Antisera af et Organ, der ved de Undersøgelser, der allerede er omtalt, stadig har vist sig som lidet virksomt, nemlig Testis. De fleste af de tidligere Undersøgere synes at være enige om, at Testis i immunologisk Henseende indtager en Særstilling blandt Organerne, hvilket de allerede gjorde Undersøgelser ogsaa tyder paa. Der er undersøgt en Række Testis-Antisera, af hvilke vi først skal omtale Faare- og Oxetestis-Antiserum til Sammenligning med de samme Dyrs Lever- og Nyre-Antisera.

Faaretestis-Antiserum.

2 Kaniner er immuniseret med Faaretestis og har begge efter 3 Injektioner givet kraftigt komplementbindende Serum med det homologe Organ. Hvis vi, som ved de tidligere undersøgte Sera, begynder med at undersøge Forholdet til de artsegne Organer, vil vi først se paa Forholdet til Faarelever.

A) Forholdet mellem Faaretestis og Faarelever.

Faarelever har kun en svag Virkning overfor Faaretestis-Antiserum. Som Regel vil man finde et Forhold som følgende:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—20—60—100

Faarelever: 90—90—90—90—90—100

Dog kan man i visse Tilfælde med ganske friske Organer finde et Forhold som følgende:

Faaretestis: 0—0—0—0—0—10

Faarelever: 20—10—10—60—100

saa Leveren har dog en vis Virkning. Ogsaa ved en forøget Bindings-tid kan man, som i tidligere lignende Forsøg, paavise dette. F. Ex.:

Sædvanlig Bindingstid:

Faaretestis: 5—0—0—0—0—70

Faarelever: 90—90—90—90—90—90

Ved 3 Timers Bindingstid:

Faaretestis: 0—0—0—0—0—10

Faarelever: 10—5—5—40—70—100

Ud fra den Tanke, at det drejede sig om en Aviditetsforskel mellem de to Organer, har man, ligesom ved tidligere Forsøg, prøvet efter Bindingen at fracentrifugere Antigen + Komplement, at afpipettere den overstaaende Væske og til denne tilsætte Faareblod og Amboceptor for dette, for saaledes eventuelt at paavise en Komplementmangel ved at der sammen med Antigenet skulde være fjærnet Komplement fra Blandingen. Som man vil erindre, tænkte man sig Muligheden af, at Forbindelsen af mindre avide Antigener, i dette Tilfælde Lever og Komplementet skulde være løsere end Forbindelsen mellem de mere avide Forbindelser, her Testis, og Komplement, saaledes at Hæmolysen ved de mindre avide Antigener kom i Stand ved, at Forbindelsen atter gik i Stykker og Komplementet saaledes blev frigjort til Hæmolysen. Ved at fracentrifugere Antigen inden Blodtilsætning skulde saa en Forbindelse kunne konstateres. Imidlertid lykkedes Forsøget heller ikke med disse Antigener, muligvis ligesom ved de tidligere Forsøg, fordi Antigenet i Virkeligheden ikke lader sig fjærne ved Centrifugering.

At der finder en Forbindelse Sted mellem det undersøgte Serum og Faarelever, kan ogsaa paavises ved Absorption med Faarelever, hvorved fjærnes noget af Testis-Antistoffet:

Før Absorptionen:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—20—60—100

Faarelever: 90—90—90—90—90—100

Efter Absorption med Faarelever:

Faaretestis: 40—20—5—0—20—40—100

Faarelever: 90—90—90—100

Absorptionen har her haft en ejendommelig Indflydelse paa Faaretestisbindingen, idet der ogsaa kommer stærkere Hæmolyse i de større Serumdoser. Forholdet ligner det, man ser ved en forkortet Bindings-tid (se f. Ex. under Hønseleverundersøgelserne ved en Bindingstid paa 10 Minutter). Det kunde se ud, som var Faaretestis Aviditet svækket ved Absorption. Absorption med homologt Organ (Faaretestis) har haft en tydelig svækkende Virkning paa Testisbindingen.

Serum er benyttet i $\frac{1}{10}$ Doser, da de større Serumdoser efter Absorptionen virkede selvhæmmende.

Før Absorptionen:

Faaretestis: 0—0—40

Faarelever: 100—100—100

Efter Absorption med Faaretestis:

Faaretestis: 40—80—100

Faarelever: 100—100—100

B) *Forholdet mellem Faaretestis og Faarenyre.*

Faarenyre synes at være lidt virksommere end Faarelever, men staar dog tydeligt tilbage for Faaretestis. Ved ganske friske Organer kan man se følgende Forhold:

Faaretestis: 0—0—0—0—0—10

Faarenyre: 0—0—0—20—80—100

Absorberes med Faarenyre faas en tydeligere Absorption af Nyre- end af Testisbindingen:

Før Absorptionen:

Faaretestis: 5—0—0—0—0—30

Faarenyre: 5—0—5—40—100

Efter Absorption med Faarenyre:

Faaretestis: 5—0—0—0—10—90

Faarenyre: 5—10—40—90—100

Som man ser, absorberes der dog ogsaa noget af Faaretestisbindingen.

C) *Forholdet mellem Faaretestis og Faaremilt.*

Faaremilt er meget lidt virksom overfor Faaretestis-Antiserum, f. Ex.:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—20—60—100

Faaremilt: 30—20—40—80—100

Absorption med Faaremilt har ikke forandret Bindingerne. *Absorption med Faarelever* viser efter Absorptionen følgende Forhold:

Faaretestis: 40—20—5—0—20—40—100

Faaremilt: 80—60—40—60—100

Dette repræsenterer formentlig en omtrent ligelig Svækkelse af begge Bindingerne.

D) *Forholdet mellem Faaretestis og Faarehjerne.*

Faarehjerne er ved den sædvanlige Komplementbinding virkningsløs:

Faaretestis: 20—10—10—20—60—100

Faarehjerne: 100—100—100

E) *Forholdet mellem Faaretestis og Lammetestis.*

For om muligt at komme til Klarhed over, hvilke Stoffer, der kan tænkes at være virksomme som Antigener i dette Organ (Faaretestis), har man dels til Bindingerne forsøgt Testis af Lam, der var ca. 1 Aar gammelt (d. v. s. knap kønsmodent), dels forsøgt at fremstille et Antiserum ved Injektion af Lammetestis.

Lammetestis virkede betydeligt svagere som Antigen paa Faaretestis-Antiserum end Faaretestis:

Faaretestis: 5—0—0—0—0—0—0—20—100

Lammetestis: 5—0—0—0—20—100

Med i nogen Tid opbevarede Organer kan denne Forskel træde endnu tydeligere frem, f. Ex.:

Faaretestis: 0—0—0—10—10—80

Lammetestis: 80—80—100

Det lykkedes ikke at faa fremstillet et virksomt Serum ved Injektion af Lammetestis paa Kanin, hvilket i og for sig bestyrker den Opfattelse, man kommer til ved Forsøgene, at Lammetestis indeholder betydelig mindre af det for Faaretestis specifikke Antigen end Faaretestis. At selve Spermatozoindholdet skulde være det afgørende her, tyder de Forsøg imod, som vi straks skal omtale, og hvorved ses, at Faarespermatozoer er mindre virksomme som Antigen end Faaretestis.

F) *Forholdet mellem Faaretestis og Faarespermatozoer.*

Faarespermatozoer fremskaffedes ved at klippe Faareepididymis i grove Stykker, udryste med Saltvand og centrifugere den plumrede Væske, der er tilbage efter at de grovere Partikler har bundfældet sig.

Bundfaldet efter Centrifugeringen bestod mikroskopisk udelukkende af Spermatozoer. Disse opslemmedes i Saltvand til den sædvanlige Standartkoncentration. Resultatet af Komplementbindingen med dette Antigen var:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 0—0—0—0—10—20

Faarespermatozoer: 10—20—20—50—50—60

Antigenkontr.: 60

Faarespermatozoer har altsaa en Virkning, men staar langt tilbage for Faaretestis.

Faareorganernes Virkning paa Faaretestis-Antiserum viser saaledes en tydelig Specificitet med Hensyn til Faaretestis, tydeligere end vi har set den ved de andre Sera. Kun Nyren virker egentlig nævneværdigt i Forhold til Testis.

Vi skal nu gaa over til at undersøge artsfremmede Organers Virkning og da særlig artsfremmede Testes, der er de eneste Organer, man kan formode har nogen Virkning.

G) Forholdet mellem Faaretestis og andre Dyrs Testes.

1) *Oxetestis*. Da man tidligere har fundet en betydelig Analogi mellem Faare- og Oxeorganer, kunde man ogsaa vente den i dette Tilfælde, men det viste sig ikke at slaa til, idet Oxetestis havde en langt svagere Virkning end Faaretestis. Forholdet ahang som ved tidligere Undersøgelser af Organernes Opbevaringstid og af Bindingstiden. Med friske Organer kunde faas følgende:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—0—20—60—100

Oxetestis: 20—10—5—5—20—100

Virkingen af Oxetestis kan ganske forsvinde, hvis Bindingstiden forkortes til 5 Minutter uden at Faaretestisvirkingen taber sig i samme Forhold:

5 Minutters Bindingstid:

Faaretestis: 10—0—0—0—0—30

Oxetestis: 80—80—80—80—80—100

Næsten ganske det samme Forhold kan findes ved Organer, der var opbevaret i nogen Tid, f. Ex.:

1 Maaned gamle Organer:

Faaretestis: 5—0—0—0—5—90

Oxetestis: 80—80—80—80—80—100

Det kunde saaledes efter dette se ud som den Forskel, der indtræder ved Opbevaring af Organerne, er en *Aviditetssvækkelse*, der for saa vidt godt kunde ramme begge Organerne i samme Grad, hvilket jo netop kunde tænkes illustreret ved Afkortning af Bindingstiden.

Hvis man gør Absorptionsforsøg paa et Tidspunkt, da Organerne er friske og altsaa virker som først omtalt, faar man følgende Forhold:

Efter Absorption med Oxetestis:

Faaretestis: 0—0—0—40—60—100

Oxetestis: 20—20—100

Efter Absorption med Faaretestis:

Faaretestis: 0—40—60—100

Oxetestis: 20—40—60—100

Det homologe Organ fjærner mest af begge Organbindingerne, giver et omtrent uvirksomt Serum. Det heterologe Organ fjærner ligeledes rigeligt af begge Organbindingerne, men man faar efter Absorptionen et Serum, der i tydelig Grad er virksomt mod det homologe Organ og kun i meget ringe Grad mod det heterologe.

2) *Marsvinetestis*. I Modsætning til de hidtil undersøgte Organer viser Marsvinetestis en betydelig stærkere Virkning. I det hele synes Marsvineorganer at være gode Antigener overfor mange forskelligartede Sera.

Faaretestis: 10—5—0—0—0—10

Marsvinetestis: 10—5—0—0—5—90

Eller i et andet Forsøg:

Faaretestis: 0—0—0—0—0—20

Marsvinetestis: 0—0—0—0—10—60

3) *Hestetestis*. Paa friske Organer gør en lignende Forskel sig gældende som ved Marsvinetestis. F. Ex.:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—5

Hestetestis: 10—5—0—0—5—90

En tydelig Forskel ses saaledes til Fordel for Faaretestis. Ved Opbevaring af Organerne bliver Forskellen synligere, f. Ex. med Organer, der er opbevaret i 14 Dage:

Faaretestis: 60—40—5—0—0—20

Hestetestis: 60—40—10—0—60—100

Med Organer opbevaret i $\frac{1}{2}$ Maaned:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 5—0—0—10—20—80

Hestetestis: 80—80—100

Der ses altsaa som ved tidligere lignende Forsøg en tydeligere Afsvækning af det heterologe Organ end af det homologe.

Man kan ogsaa direkte sammenligne Virkningen af frisk og gammel Hestetestis overfor Faaretestis-Antiserum, og finder da:

Frisk Hestetestis: 5—5—10—40—90—90

Gammel Hestetestis: 70—60—70—70—90—90

En lignende Forskel er ikke fundet med det samme to Antigener overfor det for disse homologe Serum (Hestetestis-Antiserum), idet man her saa følgende:

Hestetestis-Antiserum:

Frisk Hestetestis: 0—0—0—0—20—70

Gammel Hestetestis: 10—5—5—20—40—90

Man ser her vel en Forskel, men denne er langt mindre prægnant end overfor Faaretestis-Antiserum. Den friske Hestetestis virkede i Forsøgene ikke saa stærkt, som den tidligere omtalte Hestetestis, men dette kan ikke forskyde Forholdene.

At man saaledes ser det ene Organ virke forskelligt fra det andet af samme Slags, er lejlighedsvis omtalt og kan næppe forbavse, da Organerne vel stammer fra samme Dyreart, men der sikkert ogsaa her kan gøre sig betydelige individuelle Forskelligheder gældende, f. Ex. med Hensyn til Organernes Fedtindhold. Dette kan ganske vist ikke forskyde Organkoncentrationen i Antigenerne, men kan nok tænkes at kunne forskyde Antigenkoncentrationen. Som man flere Gange har fremhævet, regner man i disse Undersøgelser heller ikke ret meget med de absolutte, men med de forholdsvise Bindinger.

Den Mulighed, at det var Serum, der forandrede sig, har man naturligvis ogsaa overvejet, men er snart kommet bort fra dette, idet man gennemgaaende, naar nye Organer er forsøgt som Antigener overfor et Serum (selv indtil et Aar gammelt Serum) har faaet samme Bindinger som med friske Antigener ved Undersøgelsernes Begyndelse.

Klaphingstetstis virkede ikke som Antigen paa Faaretestis-Antiserum.

4) *Svinetestis* viste i frisk Tilstand en Virkning, der fuldstændig kom paa Højde med Faaretestis:

Faaretestis: 10—5—0—0—0—20

Svinetestis: 5—0—0—0—0—30

Ligesom ved de foregaaende omtalte Antigener ser man ved Opbevaring af Organerne en Forskel komme frem, tydeligere efterhaanden som Organerne opbevares længere, f. Ex. med 3 Uger gamle Organer:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 0—0—0—0—20—80
Svinetestis: 5—10—80—100

Og med ca. $1\frac{1}{2}$ Maaned gamle Organer:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 5—0—0—10—20—80
Svinetestis: 70—80—100

Altsaa som ved tidligere Forsøg en øjensynlig tydeligere Afsvækkel-
kelse af det heterologe end af det homologe Organ ved Organernes
Opbevaring. Hvis man forøger Organkoncentrationen fra den gamle
Svinetestis, kan man dog atter faa en tydelig Virkning frem. For at
kunne sammenligne Virkningen af den gamle koncentrerede Svine-
testis med den tidligere Virkning af det friske Organ, har man til disse
Forsøg benyttet en frisk Faaretestis som Antigen.

Frisk Faaretestis (sædv. Koncentration): 10—5—0—0—0—0
ca. 6 Uger gl. Svinetestis (koncentreret): 10—5—0—0—0—10

Titringen er ikke ført til Bunds. Hvis dette gøres faas:

($\frac{1}{10}$ Serumdoser)

Frisk Faaretestis (sædv. Konc.): 0—0—10—10—60—100
ca. 6 Uger gl. Svinetestis (konc.): 0—15—40—60—70—90

Selv om saaledes den opbevarede Svinetestis ved at forøge Organkon-
centrationen atter kan faas i virksom Form, er det dog ikke ved disse
Forsøg lykkedes at faa en Virkning, der kommer paa Højde med den
friske Faaretestis' Virkning. Dette Forhold kunde tyde paa, at der
ved Opbevaring af Svinetestis, foruden en almen Afsvækkelse, tillige
er sket en kvalitativ Forandring, idet, som man erindrer, den friske
Svinetestis virkede lige saa stærkt som den friske Faaretestis. Der er
hertil at indvende, at man i de sidste Forsøg arbejder med en anden
Faaretestis end i de første Forsøg, og at der maaske mellem disse to
Faaretestes kan gøre sig individuelle Forskelligheder gældende, saa-
ledes som man før omtalte. Paa et Tidspunkt, da Svinetestis endnu
havde en ringe Virkning paa det undersøgte Serum, har man forsøgt
Absorption med Svinetestis, der har givet følgende Resultat:

Før Absorptionen:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 0—0—0—0—20—80
Svinetestis: 5—10—80—100

Efter Absorption med Svinetestis:

Faaretestis: 0—0—0—5—20—100
Svinetestis: 60—90—100

Som man ser, falder denne Absorption ret elektivt ud. Svinetestisbindingen svækkes tydeligt, medens Faaretestisbindingen holdes omtrent uforandret.

5) *Hundetestis*. Det samme Tilfælde, som vi har set med de to sidste Testisantigener, gælder ogsaa for Hundetestis. I frisk Tilstand viser den en tydelig Virkning, der sikkert staar paa Højde med Faaretestis:

ca. 14 Dage gammel Faaretestis: 10—5—0—0—0—20

Frisk Hundetestis: 0—0—0—0—0—5

Organerne er, som det ses, ikke lige gamle, men vi har tidligere set, at Faaretestis kun svækkes ubetydeligt ved kortere Tids Opbevaring.

En Uge senere findes med de samme Organer følgende Forhold:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 0—0—0—0—10—100

Hundetestis: 0—0—0—10—60—100

Absorption af Serum paa samme Tid med *Svinetestis* (paa et Tidspunkt, da denne endnu viste en ringe Virkning i Sammenligning med Faaretestis og ved Absorption fjærnedes denne Svinetestisvirkning fra Serum) giver:

Efter Absorption med *Svinetestis*:

Faaretestis: 0—0—0—5—20—100

Hundetestis: 0—0—0—40—100—100

Altsaa næppe nogen elektiv Absorption, idet begge Bindinger kun svækkes lidt, Hundetestisbindingen dog maaske lidt mere end Faaretestisbindingen, men Forskellen er næppe saa stor, at der kan regnes med den.

Efter yderligere nogle Dages Opbevaring af Organerne fik man følgende Bindinger:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 0—0—0—20—90—100

Hundetestis: 0—10—100

Absorption med Hundetestis paa dette Tidspunkt havde ingen Virkning paa Bindingerne.

Efter 3 Dages Forløb fandt man følgende Forhold:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 5—0—0—20—90—100

Hundetestis: 40—80—100

I Løbet af disse 3 Dage har saaledes Hundetestis omtrent mistet sin Antigenvirkning i de benyttede Koncentrationer, medens Faaretestisvirkningen har holdt sig omtrent uforandret.

Heller ikke paa dette Tidspunkt har man set nogen Virkning af Absorption med Hundetestis.

Med Organer, der er ca. $1\frac{1}{2}$ Maaned opbevaret, finder man følgende Forhold:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 5—0—0—10—20—80
Hundetestis: 80—90—100

Paa dette Tidspunkt har man en fuldstændig specifik Virkning af det homologe Organ.

6) *Kattetestis* viser en ganske lignende Binding som Hundetestis. Friske Organer giver:

Faaretestis: 60—40—5—0—0—20
Kattetestis: 20—10—0—0—10—20

og med ca. $1\frac{1}{2}$ Maaned opbevarede Organer:

($\frac{1}{3}$ Serumdoser) Faaretestis: 5—0—0—10—40—80
Kattetestis: 90—90—90—100

7) *Hønsetestis* var uvirksom, selv i frisk Tilstand.

Faaretestis: 5—0—0—10—40—80
Hønsetestis: 100—100—100—100

8) *Mennesketestis* (Sektionsmateriale) fandtes ligeledes uvirksom:

Faaretestis: 20—0—0—0—0—40
Mennesketestis: 100—100—100—100—100

Sammenholder man de forskellige Testisundersøgelser ved dette Serum vil man finde en tydelig Specificitet overfor den homologe Testis, dog saaledes, at Specificiteten ved Undersøgelser med det friske Antigen er maskeret.

Da man ved tidligere Undersøgelser har fundet, at Hønselever og Hønsenyre er særlig gode Antigener overfor mange Sera, har man ogsaa undersøgt disses Virkning overfor Faaretestis-Antiserum. Hønselever viste sig herved uvirksom:

Faaretestis: 0—0—0—0—10—20
Hønselever: 60—60—60—60—100

medens Hønsenyre viste en ikke helt ringe Virkning:

Faaretestis: 0—0—0—0—10—20
Hønsenyre: 0—5—10—40—100

Virkningen staar imidlertid meget tilbage for Faaretestis, men naar man erindrer, at Faarenyre virkede ikke ubetydeligt paa Faaretestis-Antiserum, synes der at være Grund til at tro, at Testis-Antiserum i det hele har nogen Virkning paa Nyrevæv, medens det er næsten uvirksomt paa Levervæv.

I det hele synes det fremstillede Testis-Antiserum at være ret specifikt. Specificiteten bliver dog, med Hensyn til de fleste andre Dyrs Testes, først synlig, naar man bruger opbevarede Organer som Antigener, medens den kan være vanskelig at erkende, naar der bruges friske Organer som Antigener.

Artsspecificiteten er i dette Tilfælde langt mindre fremtrædende end Organspecificiteten.

Oxetestis-Antiserum

Ligesom vi tidligere har undersøgt Oxelever- og Oxenyre-Antiserum til Sammenligning med Faarelever- og Faarenyre-Antiserum, vil vi nu ogsaa se paa Oxetestis-Antiserum til Sammenligning med Faaretestis-Antiserum.

To Kaniner er immuniseret med Oxetestis og har begge givet brugbare Sera efter henholdsvis 3 og 5 Injektioner.

Undersøgelserne over dette Serum svarer ganske til Undersøgelserne over Faaretestis-Antiserum. Vi skal først gennemgaa Undersøgelserne over de artsegne Organer.

A) *Forholdet mellem Oxetestis og Oxelever.*

Ogsaa her findes Leveren omtrent uvirksom:

Oxetestis: 20—10—0—5—60—90

Oxelever: 70—70—70—70—90—100

Ved at forøge Bindingstiden er det dog muligt at faa en ringe Virkning frem, f. Ex. ved 2 Timers Bindingstid:

Oxetestis: 20—5—0—0—20—100

Oxelever: 40—40—20—50—80—100

Oxe og Faar, som vi tidligere har fundet flere Lighedspunkter imellem, har saaledes ogsaa her en Lighed ved at den artsegne Lever kun virker ubetydeligt paa Testis-Antiserum. Dette maa forklares saa-

ledes, at der er en betydelig Forskel mellem disse Dyrs Lever og Testis, idet Leverinjektioner kun giver et ubetydeligt Antistof for Testis, og Testisinjektioner ligeledes kun giver et ubetydeligt Antistof for Lever.

B) *Forholdet mellem Oxetestis og Oxenyre.*

I Modsætning til samme Forhold ved Faareorganerne finder vi her ingen Virkning af Nyre, men Oxetestis-Antiserum er i det hele svagere end Faaretestis-Antiserum, hvorved Forskellen uden Vanskelighed lader sig forklare. Forholdet fandtes f. Ex. saaledes:

Oxetestis: 10—5—0—0—20—100

Oxenyre: 70—60—70—70—100

C) *Forholdet mellem Oxetestis og Oxelinse.*

Oxelinse var ved de anstillede Prøver fuldstændig uvirksom.

D) *Forholdet mellem Oxetestis og Kalve og Oxeføtustestis.*

Ligesom ved Faaretestis har man ogsaa her undersøgt yngre Dyrs Testes for eventuelt herved at komme til Klarhed over, hvilke Stoffer der er virksomme ved Bindingerne. Resultatet blev følgende:

Oxetestis: 15—5—0—0—0—10

Kalvetestis: 20—10—10—20—40—60

Oxeføtustestis: 50—50—50—60—60—80

Som man ser, er der en betydelig Forskel, saaledes at Antigenvirkningen synes at blive svagere, jo yngre Dyret er.

Foretager man samtidigt histologiske Undersøgelser over de 3 Testes, findes den voksne Oxetestis næsten udelukkende bestaaende af Sædkanaler med kun meget lidt interstitielt Væv. Kalvetestis viser en betydelig større Mængde interstitielt Væv i Forhold til Kirtelvævet, og Oxeføtustestis viser atter dette Forhold stærkt forskudt til Fordel for det interstitielle Væv, medens Sædkanalerne her kun findes som spredte solide Epitelestrænge. Dette tyder paa, at det er Elementer i Sædkanalerne, der indeholder den bindende Substans i Testis. At Oxeføtustestis dog ikke er fuldstændig uvirksom, kan ses ved at forøge Bindingstiden f. Ex. til 3 Timer, hvorved følgende Forhold faas:

3 Timers Binding:

Oxetestis: 0—0—0—0—0—5

Oxeføtustestis: 20—5—0—10—40—80

Som man vil erindre fandtes ingen lignende Forskel mellem de voksne Oxelever og Oxeføtuslevere overfor Oxelever-Antiserum, medens den samme Forskel, som mellem Oxe- og Kalvetestis over Oxetestis-Antiserum gjorde sig gældende mellem Faare- og Lammetestis overfor Faaretestis-Antiserum. Derimod kunde man ved Undersøgelser af Svine-testis-Antiserum ikke paavise nogen Forskel mellem voksen Svine-testis og Testis af en 6 Uger gammel Gris. Imidlertid forholdt Testis af en 6 Uger gammel Gris sig ogsaa ved Immuniseringsforsøg med dette Organ paa en særlig Maade, hvortil der senere vil blive Lejlighed til at vende tilbage.

I det hele synes der, efter Undersøgelserne med Faaretestis- og Oxetestis-Antiserum ikke at være nogen Tvivl om, at den specifikke Virkning af Testes som Antigen er knyttet til Sædkanalerne.

E) *Forholdet mellem Oxetestis og Testes af andre Dyr.*

Ligesom Oxetestis kun var et svagt Antigen overfor Faaretestis-Antiserum, saaledes er Faaretestis ogsaa kun et svagt Antigen overfor Oxetestis-Antiserum i Sammenligning med det homologe Organ. Som Regel fik man følgende Forhold:

Oxetestis: 20—10—0—5—60—90

Faaretestis: 70—70—60—80—90—90

Ved 3 Timers Binding gav Faaretestis dog følgende Binding:

20—10—0—5—60,

saa der er en vis Virkning. Ogsaa efter 2 Timers Bindingstid kan man finde en Virkning af Faaretestis, f. Ex.:

2 Timers Bindingstid:

Oxetestis: 20—5—0—0—10—100

Faaretestis: 20—10—50—90—100

Faaretestisvirkningen er derimod fuldstændig ophævet ved $\frac{1}{2}$ Times Bindingstid, der paa den anden Side ikke paavirker Oxetestisbindingen:

$\frac{1}{2}$ Times Bindingstid:

Oxetestis: 10—5—0—0—20—100

Faaretestis: 90—90—90—90—100

Der maa saaledes være en Aviditetsforskel mellem de to Organer. For yderligere at undersøge Forholdet mellem de to Organer overfor Serum har man foretaget Absorption dels med Oxetestis dels med Faaretestis. Resultatet af disse Absorptioner var følgende:

Før Absorptionen:

Oxetestis: 5—0—0—0—5—80

Faaretestis: 20—10—15—60—80—100

Efter Absorption med Oxetestis:

Oxetestis: 10—20—20—80—80—100

Faaretestis: 40—40—80—80—100

Efter Absorption med Faaretestis:

Oxetestis: 50—0—0—10—30—60

Faaretestis: 80—80—80—80—90—100

Man ser saaledes en stærkere Svækkelse ved Absorption med homologt Organ, hvilket i Virkeligheden giver et ret uvirksomt Serum, medens Absorption med heterologt Organ væsentlig svækker det heterologe Organs Binding, saaledes at man faar et specifikt virkende Serum (overfor de undersøgte Organer), men dog ogsaa absorberer noget af det homologe Organs Binding. Ogsaa ved denne Undersøgelse kan der saaledes konstateres en Virkning af Faaretestis paa det undersøgte Serum.

Marsvinetestis har ogsaa overfor Oxetestis-Antiserum vist sig som et meget virksomt Antigen:

Oxetestis: 0—0—0—0—40—90

Marsvinetestis: 0—0—0—0—40—80

Man kan altsaa for de friske Organer ikke paavise nogen Forskel i Bindingerne mellem de to Organer.

Hestetestis er ligesom overfor Faaretestis-Antiserum mindre virksom end det homologe Organ:

Oxetestis: 10—5—5—40—40—90

Hestetestis: 40—20—60—80—90

Kattetestis er derimod i frisk Tilstand lige saa virksom som det homologe Organ:

Oxetestis: 10—5—5—40—40—90

Kattetestis: 10—5—5—20—60—80

Desværre var dette Serum kun lidet holdbart, saa det ikke var muligt at anstille saa mange Prøver med det, som man kunde ønske, men Analogierne er dog saa mange mellem Faaretestis-Antiserum og Oxetestis-Antiserum, at man formentlig har Lov til at tro, at de kan føres videre til at gælde alle de Undersøgelser, der er gjort med Faaretestis-Antiserum.

Svinetestis-Antiserum.

Efter 4 Injektioner paa Kanin var Serum brugbart. Det blev ikke stærkere efter en 5. Injektion. Dette Serum faldt ret svagt ud. Virkningen synes at være omtrent som Faare- og Oxetestis-Antiserums.

Forholdet mellem Svinetestis og Svinelever.

Ligesom ved de to tidligere omtalte Testis-Antisera fandtes ogsaa her en tydelig Forskel mellem den homologe Testis og den arts-egne Lever:

Svinetestis: 0—0—0—0—5—30

Svinelever: 20—20—30—60—90—100

Forholdet mellem Svinetestis og Faaretestis:

Faaretestis var uvirksom overfor dette Serum. Det samme gjaldt *Kalvetestis*.

Hestetestis var ligeledes omtrent uvirksom:

Svinetestis: 5—0—0—0—10—90

Hestetestis: 30—30—80—80—100

Hestelever var uvirksom.

Skønt vi saaledes fandt de tidligere omtalte Testis-Antisera meget virksomme overfor de fleste andre Dyr's Testes i frisk Tilstand, findes nærværende Serum ret specifikt overfor de (ganske vist ret faa) undersøgte Testes af andre Dyr. Paafaldende er det, at dette Serum ikke virker paa Faaretestis skønt Faaretestis-Antiserum havde en stærk Virkning paa frisk Svinetestis. Imidlertid kan det meget godt forklares ved, at det Antistof, der i Faaretestis-Antiserum findes mod Svinetestis ikke er identisk med det Antistof mod Svinetestis, der findes i Svinetestis-Antiserum. Et saadant Forhold har vi tidligere i vore Undersøgelser set Analogier til. Hvis Antistofferne var identiske, vilde de Antigener, der fremkaldte Antistofferne ogsaa være identiske, og i saa Fald vilde man næppe kunde finde det Forhold, at Faaretestis ikke var virksom mod Svinetestis-Antiserum samtidig med at Svinetestis var tydeligt virksom, idet Faaretestis og Svinetestis jo saa skulde indeholde det samme Antigen.

Svinetestis-Antiserum synes saaledes at være mere artsspecifikt end de tidligere undersøgte Testis-Antisera.

Forholdet mellem Svinetestis og Testis af en 6 Uger gammel Gris.

Efter tidligere omtalte Undersøgelser over sammenlignende Bindinger med Testis af et voksent Dyr og Testis af ikke udvoksede Dyr fandt vi for Faare- og Oxetestis-Antiserums Vedkommende, at Virkningen af Testisorganerne maatte formodes at staa i Forbindelse med

Sædkanalernes relative Mængde i Forhold til det interstitielle Væv. Det forholdt sig saaledes, at Testes af udvoksede Dyr, hvor Sædkanalerne forekom i relativt størst Mængde, ogsaa var de virksomste Antigener. Man maatte derfor vente, at Testis af en 6 Uger gammel Gris ikke vilde være et saa virksomt Antigen overfor det undersøgte Serum som Testis af det voksne Dyr. Det forholder sig imidlertid ikke saaledes, man vil som Regel finde følgende Forhold mellem de to Organer:

Svinetestis: 10—5—0—0—20—80

6 Uger. gl. Grisetestis: 10—5—0—0—20—80.

Altsaa ganske den samme Virkning. I andre Forsøg kunde man faa en lidt stærkere eller lidt svagere Virkning af Grisetestis, beroende paa, at denne let tabte sin Virkning ved Opbevaring, men til Gengæld synes at virke særlig stærkt i frisk Tilstand.

At den unge Svinetestis i disse Forsøg virker lige saa stærkt som den udvoksede, beror sikkert paa et særlig stort Antigenindhold i den unge Testis, hvilket ogsaa viser sig ved Immuniseringsforsøg med dette Organ, hvortil der straks vil være Lejlighed til at vende tilbage. At Virkningen er *lige saa stærk* som den voksne Svinetestis, maa formentlig forklares paa samme Maade, som det vi fandt f. Ex. ved Undersøgelsen af den artsegne Testis og en Række fremmede Dyrs Testes overfor Faaretetis-Antiserum, hvor Virkningerne var lige saa stærke, skønt Antistofindholdet for de forskellige Testes sikkert var forskelligt.

Det er saaledes muligt uden Vanskelighed at bringe de sidst omtalte Undersøgelser i Samklang med de tidligere.

Antiserum mod Testis af 6 Uger gammel Gris.

Efter 3 Injektioner paa Kanin af den unge Svinetestis fik man et godt komplementbindende Serum. I Modsætning til Antiserum af det voksne Svins Testis faldt dette Serum meget kraftig ud, saa det i Forsøgene stedse er benyttet i $\frac{1}{10}$ Doser. Serum var derimod meget lidt specifikt.

Forholdet mellem Testis af 6 Uger gammel Gris og Testis af voksent Svin.

Forholdene var her noget varierende. Som Regel fandt man omtrent samme Virkning, men den unge Svinetestis tabte hurtigt sin Virkning, saaledes som vi tidligere har omtalt, medens den voksne Svine-

testis i længere Tid kunde bevare sin Virkning. Dette kunde dog maa-
ske staa i Forbindelse med Fremskaffelsen af de to Testisarter, idet
de 6 Ugers Grisetestes opsamledes efter Kastration af disse Dyr og
maaske ikke behandledes med saa stor Forsigtighed som de øvrige Or-
ganer, saa en tidlig indtrædende Bakterievækst næppe kunde udeluk-
kes. Yderligere er der sikkert i disse Organer fra unge Dyr en bedre
Jordbund for Bakterievækst, idet saadanne Organer er bløde og næsten
henflydende og ikke i Frysekabet antog fast Konsistens som de andre
Organer ved den lave Temperatur ($\div$ 3—4 Grader). Fra Begyndelsen
synes Antigenkoncentrationen at være stærkest i den unge Testis. Med
1 Maaned gamle Organer kunde man finde følgende Forhold:

Testis af 6 Ugers Gris: 5—10—20—40—40—60

Svinetestis: 0—0—5—10—40—60

Absorberede man nu med de paagældende Organer fik man
følgende:

Efter Absorption med Svinetestis:

Testis af 6 Ugers Gris: 30—80—80—80—80—80

Svinetestis: 40—60—60—70—80—80

Efter Absorption med Testis af 6 Ugers Gris:

Testis af 6 Ugers Gris: 10—20—60—80—80—80

Svinetestis: 0—10—60—80—80—80

Som man ser, er der ikke — som vi har set i tidligere lignende
Tilfælde — nogen elektiv Absorption, snarere er der en tydeligere Virk-
ning af den voksne Svinetestis, der jo ogsaa er det bedste Antigen
paa det Tidspunkt. I de senere Forsøg med dette Serum har man be-
nyttet Svinetestis som Indikator for det homologe Organs Virkning, da
denne Virkning er den mest konstante og næppe staar tilbage for Virk-
ningen af den unge Svinetestis.

Forholdet mellem Svinetestis og Svinespermatozoer.

Spermatozoerne fremskaffedes af frisk Svineepididymis paa den
tidligere beskrevne Maade, vaskedes og opslemmedes i Saltvand til
Standartkoncentration. Man fik følgende Forhold:

Testis af 6 Ugers Gris: 0—0—0—5—30—60

Svinetestis: 0—0—0—10—80—80

Svinespermatozoer: 40—60—60—60—80—80

Svinespermatozoer er altsaa uvirksomme som Antigener mod dette
Serum. Ved tidligere Forsøg har vi fundet Spermatozoer ret virk-

somme mod det tilsvarende Testis-Antiserum. Ogsaa dette Forhold tyder saaledes paa, at det her fremstillede Serum ikke kan ligestilles med de tidligere undersøgte Testis-Antisera.

Forholdet mellem Svinetestis og Svinelever.

Ogsaa i dette Forhold finder vi en tydelig Forskel fra de tidligere undersøgte Testis-Antisera, idet Leveren her er lige saa virksom som Testis. Snart er det ene Organ lidt virksommere, snart det andet. Ved Opbevaring af Organerne kan man heller ikke faa nogen Forskel frem.

Med friske Organer:

Svinetestis: 0—0—10—40—90—100

Svinelever: 0—5—40—60—90—100

eller:

Svinetestis: 10—0—10—30—70—90

Svinelever: 0—0—0—30—80—90

Ved lidt ældre Organer kan man faa følgende:

Svinetestis: 0—0—0—5—15—50

Svinelever: 0—0—5—20—70—80

Absorption paa dette Tidspunkt med Svinelever giver:

Efter Absorption med Svinelever:

Svinetestis: 0—5—10—60—80—80

Svinelever: 0—5—60—80—90—90

Altsaa en ligelig Absorption uden Antydning af elektiv Virkning. Absorberes samtidig med Hestelever, der kun har en ret ringe Virkning paa det undersøgte Serum, faas:

Efter Absorption med Hestelever:

Svinetestis: 5—10—70—70—80—80

Svinelever: 15—40—70—70—90—90

Snarere en stærkere Absorption end Svineleverens, men en Absorption, der ogsaa er ligelig og ikke fremhæver nogen Specificitet.

For om muligt at kunne konstatere en Specificitet, har man ogsaa gjort Forsøg med Fortynding af Antigenerne. Resultaterne af dette var følgende:

Antigener	ufortyndet	fortyndet 2 + 1	fortyndet 1 + 1
Svinetestis:	0—0—10	60—30—90	40—70—70
Svinelever:	0—5—40	50—60—70	90—90—90
Svinenyre:	0—0—30	80—80—80	80—80—80

Nogen tydelig Virkning er det altsaa ikke lykkedes at faa frem paa denne Maade. Forsøgene viser, at man i Virkeligheden arbejder med den lavest mulige Antigenfortynding.

Forholdet mellem Svinetestis og Svinenyre.

Ovenfor er omtalt Fortyndingsforsøg med Nyreantigen i Sammenligning med Fortyndinger af Testisantigen. Man ser deraf, at Nyre er omtrent lige saa virksom som Testis. Forholdet fandtes som følgende:

Svinetestis: 0—0—10—40—90—100

Svinenyre: 0—0—30—90—100—100

Forholdet mellem Svinetestis og andre Dyrs Organer.

Alle de undersøgte Organer er fundet virksomme mod dette Serum omend i mere eller mindre Grad. For at begynde med andre Testes finder vi for *Faaretestis* følgende:

(ca. 1 Maaned gl.) Svinetestis: 0—5—40—40—60—80

(ca. 14 Dage gl.) Faaretestis: 5—20—40—40—60—90

I Modsætning til Antiserum af den voksne Svinetestis, hvormed Faaretestis var uvirksom, finder vi altsaa her en ikke ubetydelig Virkning.

Hestetestis virkede tydeligt, men ikke saa stærkt som Svinetestis:

Svinetestis: 10—0—10—30—70—80

Hestetestis: 10—20—60—60—80—80

Ca. 1½ Maaned gammel Hestetestis virkede lige saa stærkt som den friske Hestetestis:

(¼ Serumdoser) Opbevaret Hestetestis: 5—0—0—5—20—60

Frisk Hestetestis: 0—0—0—5—20—80

Dette var, som tidligere omtalt, ikke Tilfældet med Faaretestis-Antiserum, hvor den friske Hestetestis virkede tydeligt stærkere end den opbevarede, der i Virkeligheden var uvirksom. Sammenholder vi dette med de øvrige Forskelligheder, vi har fundet mellem det undersøgte Serum og Faaretestis-Antiserum, kan man sikkert have Grund til at antage at det drejer sig om forskellige Antistoffer i dette Serum og i de andre Testis-Antisera, for hvilke Faaretestis-Antiserum er Repræsentant.

Forholdet til andre Dyrs Levere.

Hestelever findes lidt virksommere end Hestetestis:

Svinetestis: 10—0—10—30—70—80

Hestelever: 0—5—60—90—90—90

Hønselever havde en ringe Virkning. *Faarelever* og *Oxelever* viste følgende:

Svinetestis: 0—0—10—40—90—100

Faarelever: 0—10—60—90—100

Oxelever: 0—20—90—100

Forholdet til andre Dyrs Nyrer.

Medens vi saa, at den artsegne Nyre var mindst lige saa virksom som den artsegne Lever, findes de artsfremmede Nyrer svagere end de artsfremmede Levere:

Svinetestis 0—0—10—40—90—100

Faarenyre: 10—60—90—100

Oxenyre: 30—90—100

I det hele ser vi, at det undersøgte Serum er ret alment virksomt og at det næppe paa samme Maade som ved tidligere undersøgte Sera er muligt at faa nogen tydelig Specificitet frem. Forholdene ved dette Serum fandtes forskellige fra de tidligere undersøgte Testis-Antisera, der udviste en ret høj Grad af Specificitet. Man har Indtryk af at der med den unge Testis er dannet et Serum, der mere svarer til et uspecifikt Væv end til Testisvæv. Dette svarer ogsaa til den manglende specifikke Virkning af det unge Testisorgan. At den unge Testis selv virker lige saa stærkt komplementbindende paa Antiserum, fremstillet af det voksne Dyrs Testis, kan maaske forklares ved det store Antigenindhold der øjensynligt findes i den unge Testis, men Antigenindholdet synes at være af en mere almen Art. Et saadant mere uspecifikt (antistoffremkaldende) Antigen findes sikkert ogsaa i de andre Testes, men domineres af et mere specifikt — eller muligvis af flere i Kombination mere specifikke Antigener i disse. At det uspecifikke Antigen ogsaa i Testis af udvoksede Dyr kan forekomme i overvejende Grad, vil de følgende Undersøgelser over Hestetestis-Antiserum være et Exempel paa.

Hestetestis-Antiserum.

2 Kaniner er immuniseret med Hestetestis, den ene gav efter 3 den anden efter 5 Injektioner et brugbart Serum. Ingen af disse Sera var dog særlig stærke. Hestetestis-Antiserum viste sig desuden som lidet specifikt, saaledes at det i sin Virkning mest nærmede sig til Antiserum fremstilles af Testis fra en 6 Uger gammel Gris. Dette ses allerede i:

Forholdet mellem Hestetestis og Hestelever.

Man fandt her Hestetestis og Hestelever af ganske samme Virkning:

Hestetestis: 0—0—0—15—80—90

Hestelever: 0—0—10—20—90—90

eller:

Hestetestis: 0—0—0—0—10—60—90

Hestelever: 0—0—0—0—10—70—80

Det første af de nævnte Forhold fandtes ved det ene, det andet ved det andet Hestetestis-Antiserum. Som man ser, afviger dette fra, hvad vi fandt ved de først undersøgte 3 Testis-Antisera, hvor den artsegne Lever kun viste en ringe Virkning.

Absorption med Hestelever (og Svinelever) mislykkedes da Serum blev selvhæmmende.

Forholdet mellem Hestetestis og Svinetestis.

Voksen Svinetestis virkede svagere end Hestetestis:

Hestetestis: 5—0—0—10—60—80

Svinetestis: 0—5—70—80—90—90

Testis af 6 Uger gammel Gris var uvirksom. Dette viser, at der er en Forskel mellem Svinetestis og Grisetestis, hvilket ogsaa gav sig tilkende ved Immunisering med disse Organer. Begge Organer virkede ganske vist lige stærkt paa hinandens Antiserum, men Forholdet til andre Organer var forskelligt. Det maa saaledes være et andet Antistof mod Testis af det udvoksede Svin, der findes i Hestetestis-Antiserum end det, der findes i Antiserum mod Testis af 6 Uger gammel Gris. Atter her finder vi et Bevis for Organantistoffernes meget forskellige Sammensætning.

Forholdet mellem Hestetestis og Svinelever.

Svinelever var virksom omtrent i samme Grad som Svinetestis. Dette svarer til, at den artsegne Lever viste en lige saa stærk Virkning paa Serum som det homologe Organ (Hestetestis), men det tyder mod en specifik Testisvirkning af det undersøgte Serum.

Forholdet mellem Hestetestis, Faaretestis og Kalvetestis.

Begge de to sidstnævnte Testes var kun i ringe Grad virksomme mod det undersøgte Serum. Ogsaa her finder vi saaledes en Forskel fra de tidligere Undersøgelser over Antisera mod udvoksede Dyr's Testes, idet disse Sera havde en stærk Virkning paa omtrent alle undersøgte Testes, og specielt Hestetestis fandtes virksom (omend i forskellig Grad) overfor dem alle særlig overfor Faaretestis-Antiserum. Altsaa maa ogsaa det Antistof, der i Faaretestis-Antiserum findes mod Hestetestis, være forskelligt fra det ved Hestetestisinjektioner fremkaldte Hestetestisantistof, hvis man som tidligere gaar ud fra, at der til et bestemt Antistof findes et bestemt Antigen, der ved Injektion kan fremkalde Antistoffet.

Da man tænkte sig at den manglende specifikke Virkning af Hestetestis-Antiserum kunde skyldes en Mangel hos det Dyr (Kanin), der har produceret Antistoffet, og ikke Antigenet, har man fremstillet et Hestetestis-Antistof ved Injektioner af Hestetestis paa en *Gedebuk*.

Dette Serum var ikke, som de to Kaninimmunsera, hæmolytiske overfor Faareblodlegemer (indeholdt ikke heterofilt Antistof) men virkede ellers ganske som de to Kaninsera, saaledes fandt man ogsaa med dette Serum en tydelig Virkning af Svinetestis, men ingen Virkning af den 6 Uger gamle Gris' Testis.

Man kan derfor gaa ud fra, at den fra de andre Testis-Antisera afvigende Virkning af Hestetestis-Antiserum maa skyldes selve Organet.

SAMMENFATTENDE BEMÆRKNINGER OM TESTIS-ANTISERA.

Ved Undersøgelserne fandt vi en udpræget Forskel mellem Faare-, Oxe- og Svinetestis-Antiserum paa den ene Side og paa den anden Side Antiserum af 6 Uger gammel Gris' Testis og Hestetestis. Disse to sidste Antisera synes imidlertid ikke at repræsentere den typiske Virkning af Testis-Antiserum. Testis af en 6 Uger gammel Gris er ikke endnu uddifferentieret om Testisorgan, og Hestetestis gav ved Injektionerne et saa uspecifikt Serum at det næppe kan regnes sammen

med de øvrige Organ-Antisera, der dog alle synes at have en mere eller mindre specifik Virkning. Formodentlig indeholder Hestetestis et dominerende uspecifikt Antigen, hvilket ogsaa viser sig i Antiserums Virkning paa Leveren, der efter de gjorte Undersøgelser er det Organ, der ved Injektioner giver det mindst specifikke Antiserum, altsaa indeholder størst Mængde uspecifikt Antigen. At det ikke drejer sig om Tilfældigheder ved Immuniseringen kan ses deraf, at man faar det samme Resultat ved Immunisering af 2 Kaniner og en Gedebuk. Det ses tillige heraf, at det heterofile Antistof, der indeholdes i Kaniners Serum efter at Kaninerne er injiceret med et Hesteorgan (Hestetestis), ikke er Skyld i dette Antiserums Særstilling, da Forholdene er de samme ved det tilsvarende Gedeserum, der ikke indeholder heterofilt Antistof. Man tager sikkert ikke fejl ved at regne Antiserum af de først omtalte Testisorganer som Type paa Testis-Antiserum. Gør man dette finder man følgende karakteristiske Egenskaber for Testis-Antiserum:

Det har en udpræget Organspecificitet overfor artsegne (og artsfremmede) Organer. Kun Nyren synes at have en ringe Virkning.

Artsspecificiteten er for de friske Organers Vedkommende kun meget ringe eller ofte overhovedet ikke synlig. Det er imidlertid muligt ved Opbevaring af Organerne at paavise en tydelig Artsspecificitet (overfor andre Dyrs Testes). Det forekommer sandsynligt, at det overfor andre Dyrs Testes drejer sig om Aviditetsforskelligheder, der bliver større ved Opbevaring af Organerne. Sandsynligheden taler dog for, at det ogsaa drejer sig om andre Forskelligheder, saaledes at de af artsfremmede Organer fremkaldte Antistoffer kan være forskellige fra de af det paagældende Organ selv udløste Antistoffer.

I store Træk er det muligt at tale om »Slægtskabsovergriben« uden at det dog er muligt at faa dette til at stemme overens med den ellers gængse Opfattelse af Slægtskab mellem de forskellige Dyrearter i mere begrænset Omfang. Det serologiske Slægtskab synes særlig fremtrædende mellem Faar og Oxe, saaledes som tidligere omtalt men det gælder ikke for alle Organerne. Vi saa, at det var øjensynligt med Hensyn til Lever og Nyre. Ved disse Organer fandt vi, at de gensidig paavirkede det andet Dyrs Lever- og Nyre-Antiserum omtrent lige saa stærkt som det artsegne Organ. Det samme gælder Hjærnen, som vi straks vil faa Lejlighed til at se, derimod gælder det ikke Testis idet hverken Oxetestis virker paa Faaretestis-Antiserum eller Faaretestis paa Oxetestis-Antiserum. Mere fjæntstaaende Dyrs Testes synes at have mere Forbindelse med disse to Organers Antisera end de har til hinandens homologe Testis.

Et saa fjærntstaaende Dyr som Hønen viser dog ingen Virkning paa noget af de undersøgte Pattedyrs Testis-Antiserum.

Testis-Antiserum maa opfattes som det mest specifikke af de hidtil undersøgte Organ-Antisera.

HJÆRNE-ANTISERUM.

Faarehjærne-Antiserum.

Kun et Hjerne-Antiserum er undersøgt, nemlig Faarehjærne-Antiserum. Dette var endda ret svagt og ikke egnet til en større Række Undersøgelser, da det hurtigt tabte sin Virkning.

Efter 3 Injektioner af Faarehjærne fik man et brugbart Serum. Den komplementbindende Virkning paa det homologe Organ (Faarehjærne) forstærkedes ikke i nævneværdig Grad efter yderligere 2 Injektioner.

Undersøger vi først Virkningen af dette Serum paa de artsegne Organer, finder vi følgende Forhold:

Forholdet mellem Faarehjærne og Faarelever.

Der var ingen tydelig Virkning af Faarelever overfor dette Serum:

Faarehjærne: 5—0—0—5—80—100

Faarelever: 80—80—80—100—100—100

Denne Forskel er endog tydeligere end den var mellem Faaretestis og Faarelever overfor Faaretestis-Antiserum. Man kunde tænke sig, at Faarehjærne virkede paa Faaretestis og har derfor undersøgt dette Forhold.

Forholdet mellem Faarehjærne og Faaretestis.

Der findes virkelig her en ringe Virkning af Faaretestis:

Faarehjærne: 30—5—0—0—0—40

Faaretestis: 90—40—40—10—90—90

Virkningen staar imidlertid meget tilbage for Faarehjærne saa nogen nærmere Forbindelse findes altsaa ikke mellem disse to Organer. Man vil ogsaa erindre, at Faarehjærne var uvirksom overfor Faaretestis-Antiserum. Man har saaledes 3 Faareorganer, der hver for sig ved Injektioner paa Kanin giver Antisera, der virker ret specifikt med Hensyn til de 3 Organer paa det til Injektionerne benyttede Organ. Disse Organer er Faarelever, Faaretestis og Faarehjærne.

Forholdet mellem Faarehjærne og Faarelinse.

Faarelinse, der ikke tidligere er fundet virksom mod noget af de undersøgte Antisera viser en ringe Virkning mod dette Serum:

Faarehjærne: 30—5—0—0—0—40

Faarelinse: 100—40—40—100—100

Virkningen er dog, som man ser, meget ubetydelig.

Blandt *andre Dyrs Organer* finder vi den stærkeste Virkning hos Oxehjærne, der har en saa tydelig Virkning, at den vanskeligt kan adskilles fra det homologe Organer:

Faarehjærne: 5—0—0—5—80—100

Oxehjærne: 5—0—0—0—90—90

Med lidt ældre Organer (1 Maaned opbevarede) findes et ganske lignende Forhold:

Faarehjærne: 10—0—0—0—0—90

Oxehjærne: 10—0—0—0—0—30

Forkortes nu Bindingstiden finder man følgende:

10 Minutters Bindingstid:

Faarehjærne: 90—10—5—0—20—100

Oxehjærne: 90—40—30—60—90—100

Aviditeten findes altsaa dog stærkest til det homologe Organ. Dette kunde man ogsaa vente at faa frem ved Absorptionsforsøg med de to Organer, men det forholder sig ikke saaledes:

Efter Absorption med Faarehjærne:

Faarehjærne: 100—90—90—90—100

Oxehjærne: 100—90—90—90—100

Dette svarer godt til hvad man kunde vente, at det homologe Organ vilde absorbere til Bunds af begge Egenskaber.

Efter Absorption med Oxehjærne:

Faarehjærne: 100—90—80—80—90—100

Oxehjærne: 100—90—90—90—100

Som man ser, absorberer ogsaa Oxehjærne til Bunds af begge Egenskaber. Dette forekommer ejendommeligt, men maa formodentlig tyde paa, at det ikke drejer sig om en reel Forskel, men kun om en Aviditetsforskel mellem de to Organer. Ved de tidligere Undersøgelser har man ikke set en lignende Absorption til Bunds med et heterologt Organ. Dog maa man ikke glemme, at der naturligvis godt kan være en Forskel i Virkning mellem de to absorberede Sera idet den maaske vilde fremtræde ved større Serumdoser.

I hvert Tilfælde tyder Undersøgelserne over Oxehjærnes Forhold paa Faarehjærne-Antiserum paa en stor Lighed mellem Faarehjærne og Oxehjærne. En lignende nær serologisk Forbindelse mellem Faare- og Oxeorganer har vi tidligere set mellem Faare- og Oxelever og mellem Faare- og Oxenyre, men ikke mellem Faare- og Oxetestis.

Gaar vi over til at se paa Forholdet til andre Dyr's Hjærne, finder vi følgende:

Faarehjærne:	10—0—0—0—5—80
Hundehjærne:	10—0—0—40—80—100
Kattehjærne:	10—0—10—40—100—100
Hestehjærne:	40—10—20—60—100—100

Blandt de undersøgte Hjærner virkede Hundehjærne altsaa stærkest, derefter de andre i den nævnte Orden. Ogsaa Hundehjærne virkede langt svagere end den homologe Hjærne, og ingen af de undersøgte Hjærner virkede saaledes saa stærkt som Oxehjærne. Nogen Virkning findes af alle de undersøgte Hjærner.

Af øvrige Organer har man undersøgt følgende, der har vist langt svagere Virkning end de undersøgte Hjærner:

Faarehjærne:	10—0—0—20—100
Oxenyre:	40—20—20—80—100
Svinelever:	100—100—100—100
Svinetestis:	100—100—100—100

Af disse har kun Oxenyre en ubetydelig Virkning.

Vi har altsaa efter de gjorte Undersøgelser i Faarehjærne-Antiserum et Serum der viser en ret udpræget Organspecificitet, men en mindre tydelig Artsspecificitet, særlig er denne vanskelig at erkende overfor Oxe.

Hjærne-Antiserum synes saaledes at indtage en lignende Stilling som Testis-Antiserum. Hos begge disse er Organspecificiteten mere udtalt end Artsspecificiteten. Baade Lever- og Nyre-Antisera viser i Modsætning hertil en lige saa stor (eller lille) Grad af Organ- og Artsspecificitet.

VIII. SAMMENFATNING AF UNDERSØGELSERNE OVER ORGAN-ANTISERA.

MAN skal nu forsøge at uddrage de Slutninger, man kan komme til efter de omtalte Undersøgelser.

Vi vil først se paa de fundne Organ-Antistoffer i Sammenligning med tidligere kendte lignende Antistoffer. Vi tænker her i første Række paa Serum-Præcipitiner. Om disse ved vi, at de er artsspecifikke i ret høj Grad. Ganske vist har Friedberger og hans Elever i de senere Aar fundet »Overgriben« ikke alene til beslægtede Dyrearters Serum, men ogsaa til mere fjærntstaaende, men dels synes man at kunne paavise en kvalitativ Forskel mellem det homologe og det heterologe Præcipitat ved Præcipitinreaktionerne med disse Sera, dels er andre Undersøgere ikke enige med Friedberger, men finder en større Specificitet af Serumpræcipitiner end denne og mener, at den større Overgriben, som Friedberger finder, skyldes Mangler ved de af ham undersøgte »Greifwalder« Sera. I hvert Tilfælde finder alle Undersøgere en tydelig kvantitativ Specificitet af Serumpræcipitiner. Vi har altsaa her at gøre med ret strængt, maaske absolut specifikke Antisera. Saadanne Antisera har vi ikke kunnet paavise ved Organimmunisering.

Ganske vist er den til Antistoffernes Paavisning benyttede Metode ikke den samme, men efter alt at dømme skulde dette ikke spille nogen Rolle, da man mere og mere gaar over til den Anskuelse, at de forskellige Reaktioner for Antistof ikke betyder, at der findes lige saa mange forskellige Antistoffer, men i Virkeligheden er Udtryk for de samme eller dog nogle faa Antistoffers Tilstedeværelse. Komplementbindingsmetoden er sikkert i de fleste Tilfælde de andre Metoder overlegen til Paavisning af Antistof, medens Præcipitinreaktionen synes at være afhængig af flere, tildels uberegnelige Faktorer, hvad nærværende Undersøgelse ogsaa synes at tyde paa.

De Antigener, der fremkalder Serumpræcipitiner, og de, der fremkalder det komplementbindende Antistof ved Organinjektioner, synes

at være meget beslægtede med hinanden. Alligevel synes deres Antistoffer at være betydelig forskellige. Hvorledes dette forholder sig, kan vi foreløbig ikke forklare.

Et andet velkendt Antistof med organisk Antigen er Linsepræcipitin, der som bekendt er særlig undersøgt af *Uhlenhuth*. Om dette Antistof gælder omtrent det modsatte af Serum-Antistoffet, idet Linsepræcipitin omtrent mangler Artsspecificitet, men er tydelig organspecific. Linseæggehvide fra de fleste Dyr giver altsaa samme Præcipitinreaktion med et Linse-Antiserum, medens andre dyriske Æggehvideantigener ikke giver nogen Reaktion med dette Serum. Heller ikke saadanne Forhold fandt vi hos noget af de undersøgte Organ-Antisera. Ganske vist fandt vi hos flere af de undersøgte Sera ret udtalt Organspecificitet, medens Artsspecificiteten var mindre udtalt, men den kunde dog altid paavises.

Et andet kendt Organ-Antigen er de røde Blodlegemer, der ved Immunisering giver ret specifikke Hæmolysiner og Hæmagglutinerer, men her kender vi dog Forhold, der kan bevirke Dannelsen af tilsyneladende fuldstændig uspecifikke Hæmolysiner, hvilket er nærmere omtalt i Kapitlet om det *Forsman'ske* Antistof.

Organ-Antistoffernes Specificitet synes at indtage en Mellemstilling mellem Serum-Antistoffernes og Linse-Antistoffernes. Snart er Organspecificiteten mere fremtrædende end Artsspecificiteten, snart er det omvendt. Man finder altid en vis Artsspecificitet og en vis Organspecificitet ved de fremstillede Sera, men hos ingen af disse er paavist hverken en saa udtalt Artsspecificitet som Serum-Antistoffernes eller en saa udtalt Organspecificitet som Linse-Antistoffernes.

Ved Immuniseringsforsøgene har man altid fundet samme Forhold ved Immunisering med samme Organ af samme Dyreart. Man faar desuden som Regel samme (relative) Organspecificitet ved Immunisering med samme Organ af forskellige Dyrearter. Derimod giver Immunisering med de forskellige Organer forskellige relative Forhold ved de tilsvarende Antisera's Organspecificitet.

Som omtalt synes intet af de undersøgte Organ-Antisera at være strængt organspecific. Det synes at være muligt ved en Forlængelse af Bindingstiden at paavise en Affinitet til vistnok alle de andre Organer, men der findes en tydelig relativ Specificitet. Organspecificiteten er mindst udtalt hos Lever- og Nyre-Antisera. Man finder en stor Lighed mellem Lever og Nyrevirkningen paa disse Sera. Tydeligst ses

dette hos Lever-Antisera, hvor det kan volde Vanskelighed at adskille Lever- og Nyrevirkningen. Mindre tydeligt er det for Nyre-Antiserums Vedkommende, men ogsaa her saa vi i visse Tilfælde Leveren virke lige saa stærkt som Nyren. Milt virker ogsaa tydeligt paa begge disse Antisera, derimod virker Testis og Hjerne meget lidt paa dem. Testis- og Hjerne-Antiserum synes som Regel at være langt mere organspecifikke. Blandt de øvrige Organer synes i Virkeligheden kun Nyren at vise en ringe Virkning her (ved den almindelige Komplementbindings-teknik), og denne Virkning staar tydeligt tilbage for det homologe Organs.

Gaar vi dernæst over til at se paa de undersøgte Seras Artsspecificitet, da finder vi denne tydeligere udtalt hos Lever- og Nyre-Antisera end hos Testis-Antiserum. I store Træk følger den relative Artsspecificitet den sædvanlige zoologiske Inddeling af Dyrearterne, men det gælder, som tidligere omtalt, ogsaa kun i store Træk. Oxe- og Faareorganer findes at staa hinanden nær, men det gælder ikke for disse Dyrs Testes. Ged synes ogsaa at staa disse Dyrearter nær, medens Hest synes at indtage et Standpunkt for sig selv. Marsvin staar Faaret nær i Marsvineorganernes Virkning paa Faare-Antisera. Hunde-, Katte- og Svineorganer virker derimod mindre paa Faare-Antisera og omtrent lige stærkt. Hønseorganer virker derimod tydeligt forskelligt fra de andre Organer, saavel som Antigener in vitro, som ved Immunisering.

Man ser bedst Slægtskabet mellem 2 Dyrearters Organer ved at foretage Immunisering med begge disse Dyrearters Organer og sammenligne Virkningen. Saaledes saa vi Slægtskabet mellem Faare- og Oxelever og mellem Faare- og Oxenyre. Disse Organer paavirkede gensidig det andet Organs Antiserum i omtrent samme Grad som det homologe Organ, saaledes at man maa gaa ud fra, at det er det samme Antigen, der fremkalder det virksomme Antistof. Dog var det muligt at faa en Forskel frem i Virkningen af det homologe og det heterologe Organs Virkning. Forskellen fremtræder dels ved at formindske Bindingstiden, hvorved ses, at det homologe Organ hurtigere forener sig med Antistoffet til en fast Forbindelse, dels ved Absorptionsforsøg. Ved disse ses ligeledes en større Affinitet af det homologe Organ til Antistoffet, saaledes at dette absorberes fuldstændig, medens det heterologe Organ ikke kan absorbere Antistoffet fuldstændig, men forandrer Serums Virkning kvalitativt, saa det efter Absorptionen virker mere specifikt paa det homologe Organ. Man har derfor Grund til at antage en specifik Virkning af Serum paa det homologe Organ ved Siden af den Virkning, der er fælles for de to Organer. Det er kun undtagelsesvis (Faarehjerne og Oxehjerne mod Oxehjerne-Antiserum) lykkedes med

det heterologe Organ at absorbere det homologe Organs Virkning, saa man formentlig er berettiget til at anse dette som en Mangel ved Forsøget, saaledes som udviklet tidligere.

I nogle Tilfælde synes det »heterologe Antistof«, hvorved vi i denne Forbindelse vil forstaa det Antistof, der ved Injektion af et Organ dannes mod et andet Organ, at være af en ganske anden Sammensætning end det heterologe Antistof, der dannes ved Injektion af andre Organer. Man fandt saaledes ved Injektion af Faarelever et Antistof mod Faarenyre. Dette Antistof lod sig totalt bortabsorbere af Faarelever. Ved Injektion af Oxenyre fik man ligeledes et Antistof mod Faarenyre, men dette Antistof paavirkedes ikke ved Absorption med Faarelever, ligesom det fremstillede Serum overhovedet ikke virkede paa Faarelever. Disse to Antistoffer mod Faarenyre maa altsaa være forskellige. Lignende Eksempler fandt vi ogsaa ved andre Lejligheder. Disse Forhold kan maaske tyde paa, at de heterologe Antistoffer ogsaa kan være forskellige fra det homologe Antistof, der dannes ved Injektion af Organet selv. I hvert Tilfælde viser det, at forskellige Antistoffer kan have ganske den samme Virkning paa det samme Organ.

Et ejendommeligt Forhold fandt vi i de heterologe Antistoffers Forholdt overfor opbevarede Organer. Dette synes at være konstant for alle Organer og bestaar i, at dette Antistof har langt mindre Affinitet til det opbevarede (heterologe) Organ end til det friske. Lignende Forhold fandtes ikke i samme Grad for det homologe Antistofs Affinitet til (homologt) Organ. Man synes derfor at have Ret til at tale om homologt og heterologt Antistof som værende forskellige. Hvorledes den omtalte Forskel mellem opbevaret og friskt Organ skal forklares, er ikke ganske klart. At tænke sig Forskellen fremkommen ved en simpel Afsvækning af Antigenkoncentrationen i Organet synes ikke at være muligt. I saa Tilfælde skulde man nemlig kunne faa den samme Forskel frem ved at fortynde Antigenene (Organsuspensionerne) med Saltvand i samme Forhold, og derpaa udføre Komplementbindingerne med de fortyndede Antigener. Dette har imidlertid ikke ført til andet end en ligelig Svækkelse af de to Antigens Bindinger. Ganske vist kan man faa det heterologe Organs Antigenevne reproduceret ved til Komplementbindingen at arbejde med koncentrerede Organopslemninger som Antigen, men Reproduktionen synes ikke at være fuldstændig, saaledes at man ikke kan faa den samme Virkning frem som med friske Organer (i Forhold til det homologe Organ).

En Aviditetsforskel er i mange Tilfælde fundet mellem homologt og heterologt Organ ogsaa for de friske Organers Vedkommende. Man kan saaledes se en lige stærk Binding med de to Organer, naar Bin-

dingstiden (som sædvanligt) er $\frac{3}{4}$ Time, men en stærkere Binding med homologt Organ, naar Bindingstiden afkortes f. Ex. til 5 Minutter. Aviditetsforskellen kan sandsynligvis ogsaa være medvirkende til Forskellen i Virkning af Absorption med homologt og heterologt Organ, men synes dog ikke tilstrækkelig til at forklare denne, da det ikke lykkes at absorbere Serum til Bunds med heterologt Organ.

Hvis man nu skal forsøge paa at komme til en Forstaaelse af Organ-Antistoffernes Sammensætning, vil det vise sig at volde en Del Vanskelighed. Naturligvis kan man efter de foretagne Undersøgelser ikke forestille sig Antiserum mod et Organ indeholdende et enkelt Antistof mod dette Organ, eller svarende hertil Organet som indeholdende et enkelt Antigen, der i saa Tilfælde vilde give et specifikt Antistof ved Injektioner. Man maa tænke sig *en Række forskellige Antigener* i ethvert Organ. Efter den gængse Anskuelse skulde saa ethvert Antigen give et for dette specifikt Antistof, og Kombinationen af de forskellige Antistoffer skulde være det for hvert Antiserum karakteristiske.

Vi vil prøve, om disse Teorier kan forenes med Undersøgelserne. Som Exempel vil vi vælge Oxelever. Da Oxelever-Antiserum virker paa omtrent alle Oxeorganer, maa disse have et Antigen fælles. Men det samme Serum virker ogsaa paa en Række andre Dyrs Organer, særlig disses Levere. Faarelever er det virksomste. Altsaa maa der være et Antigen fælles for f. Ex. Faarelever og Oxelever. Er dette nu det samme Antigen, der findes i Oxenyre og Faarelever, eller er det det samme Antistof mod Oxenyre og Faarelever, der findes i Oxelever-Antiserum? Vender vi Forholdet om og foretager Immunisering med Oxenyre og Faarelever og undersøger disse Immunseras' Virkning paa Oxelever, finder vi følgende:

Oxelever er u virksom overfor Oxenyre-Antiserum, medens den er stærkt virksom overfor Faarelever-Antiserum, yderligere er Faarelever u virksom overfor Oxenyre-Antiserum. Disse Forhold taler saaledes imod, at det drejer sig om det samme Antistof. Overbevisende er disse Forsøg imidlertid ikke. Det forekommer særlig mærkeligt, at man ikke ved Immunisering med Oxenyre faar et Antistof mod Oxelever, da man ved Immunisering med Oxelever fik et saa stærkt Antistof for Oxenyre. Dette er heller ikke Reglen ved »krydset« Immunisering. Man maa vel tænke sig, at der i Oxenyre findes det samme Antigen som i Oxelever, men at ved Immunisering med Oxenyren det homologe Antistof (for Oxenyren) blev saa dominerende, at det dækkede over det heterologe Antistof (for Oxelever). Imidlertid findes der i Oxenyre-Antiserum et kraftigt Antistof for Faarenyre, saa et heterologt Antistof findes dog

altsaa. Vi saa, at dette Antistof var forskelligt fra det Antistof for Faarenyre, der forekom i Faarelever-Antiserum. Saavel Faarelever som Oxenyre virker kraftigt paa Faarenyre-Antiserum, det er derfor naturligt at forestille sig to Antigener i Faarenyre, et fælles med Faarelever og et fælles med Oxenyre. Man kan maaske kalde disse to Antistoffer Organ-Antistof og Arts-Antistof, saaledes at det ene skulde være fælles for samme Organ indenfor en Række Dyrearter, medens det andet skulde være fælles for en Række af det samme Dyrs forskellige Organer. Denne Forklaring er imidlertid ikke fyldestgørende, da man ofte finder Sera, der virker paa andre artsfremmede Organer end det Organ, der svarer til det injicerede. Faarenyre virker f. Ex. paa Oxelever-Antiserum og Oxelever virker paa Faarenyre-Antiserum, saa ogsaa disse to Organer maa have Antigener fælles. En saadan Virkning synes derimod ikke særlig stærk. Faarenyre-Antistoffet kunde saaledes bortabsorberes af Oxelever-Antiserum med Faarenyre uden at Antistoffet for Oxelever svækkedes i nævneværdig Grad, og Oxelever havde kun en ringe Virkning paa Faarenyre-Antiserum. Det forekommer naturligt at tænke sig et Organs antigene Egenskaber *væsentligt* sammensat af de to omtalte Faktorer: en organspecifik og en artsspecifik. At saadanne Antigener forekommer, er os bekendt fra Serumpræcipitinerne og Linsepræcipitinerne. Sikkert kan der desuden forekomme andre Antigener i Organerne, hvilket næppe kan forbavse, naar man betænker, hvor sammensat det Stof er, som man injicerer.

Man vil ikke med det foregaaende sige, at f. Ex. den organspecifikke Virkning af et Organ kun bestaar af et enkelt Antigen. Det er endogsaa naturligt, at den bestaar af en Række forskellige.

Ved Testis-Antisera, der væsentligt var organspecifikke, saas en særlig tydelig Forskel mellem friske og opbevarede Organers Forhold overfor homologt og heterologt Antiserum, en Forskel, som man vanskeligt kan tænke sig, hvis det skulde dreje sig om det samme Antistof.

Forholdene med den artsspecifikke Faktor ved Immunisering med Organer synes noget simplere. Man maa her tænke sig, at denne Faktor er stærkere repræsenteret i nogle Organer end i andre. Den synes ret overvejende i Leveren, mindre i Nyren og Milten og mindst i Testis og Hjerne. Disse sidste Organer er uvirksomme mod Lever-Antiserum og danner ved Injektion Antisera, der er organspecifikke i ret høj Grad.

Den Forskel, som *Fleischer* og *Arnstein* fandt mellem et Organs Funktioner som Antistof-Producent, som Antigen *in vitro* og som Absorbent har jeg ved disse Undersøgelser ikke kunnet iagttage. Kun Absorptionerne er i mange Tilfælde ikke faldet saa regelmæssigt ud, som man kunde vente. Jeg er saaledes enige med de omtalte ameri-

kanske Undersøgere i, at Leveren synes bedre egnet til Absorption end Nyrer og Testis, da Absorptionerne med disse to Organer hyppigt mislykkes. At Absorptionerne ikke har givet saa gode Resultater som ventet, skyldes formodentlig rent fysiske Forhold og sikkert væsentligt, at den til Absorption benyttede Organsuspension efter Absorptionen ikke lader sig fjærne fuldstændigt fra Serum.

For at komme til en nærmere Forstaaelse af Organernes Antistoffer vil det sikkert være nødvendigt at finde de Stoffer eller de Kombinationer af Stoffer, der virker antigen i Organet. Vi har tidligere omtalt den saakaldte Nucleoproteidteori, der gik ud fra, at det var Organernes Nucleoproteider, der var den egentlige antigene Faktor eller i hvert Tilfælde den Faktor, der frembragte specifikke Antistoffer for Organerne. Denne Teori er efter de tidligere gjorte Undersøgelser i høj Grad gjort usandsynlig. I den nyeste Tid har en enkelt Forfatter ment med æterextraherede Organer at kunne frembringe specifikke Organ-Antistoffer. Da disse Undersøgelser synes at frembyde stor Interesse, skal man gaa lidt nærmere ind paa dem.

ÆTEREXTRAHEREDE ORGANER SOM ANTIGENER.

I Juni 1923 fremkom en Meddelelse af Erich Wolff om, at det var lykkedes ham ved Immunisering af Kaniner med Organer, der var ekstraheret med Æter paa en nærmere beskreven Maade, at fremstille fuldstændig specifikke Antistoffer mod de injicerede Organer. Da Meddelelsen ikke var ledsaget af nogen Forsøgsprotokol eller indeholdt nærmere Enkeltheder om Forsøgsresultaterne, har man ikke kunnet danne sig noget Begreb om Berettigelsen af disse epokegørende Resultater.

Efter de indgaaende Undersøgelser over det heterofile Antistof, der tidligere er omtalt, synes der at være Grund til at formode, at den affedtede Æggeghidesubstans vel var nødvendig til Antistoffrembringelse, men ved denne Proces spillede en uspecifik Rolle, medens det specifikke Element indeholdtes i Æterextraktet. En Antagelse, som den af Wolff fremsatte vil derfor ikke paa Forhaand synes uangribelig. Nu kan man naturligvis ikke sammenligne det heterofile Antistof med Organ-Antistoffer, og uden videre antage, at de Regler, der gælder for

det ene, ogsaa maa gælde for det andet, men det synes dog naturligt at antage visse Regler som almindelige for Antistofdannelse i det hele. Imidlertid findes der en Række Forskelligheder mellem det heterofile Antistof og de her undersøgte Organ-Antistoffer, saaledes den Omstændighed, at det heterofile Antistof bindes af kogte Organer, hvad Organ-Antistoffer ikke gør. Jeg har undersøgt dette ved at gøre samtidige Reaktioner med et ikke kogt Antigen og et (tilsvarende) kogt. Endvidere har jeg ikke fundet nogen Binding med Æterextrakter af Organerne overfor det til Organerne svarende Antiserum, medens derimod det heterofile Antigen, som tidligere omtalte, bindes af Æterextraktet af de heterofile Organer.

Som man ser, findes der saa mange Forskelligheder mellem heterofilt Antistof og de undersøgte Organ-Antistoffer, at en Forskellighed ved Immuniseringsmekanismen ikke kan udelukkes.

For at undersøge dette Spørgsmaal har jeg — efter den af Wolff angivne Teknik — forsøgt at immunisere en Række Kaniner med æter-extraherede Organer.

Fremgangsmaaden hertil var følgende:

De friske Organer befriedes saavidt muligt for Blod ved at gennemskylle dem med Vand. Til dette Formaal indførte man i Karrene Kanyler og satte disse i Forbindelse med en Vandhane. Som tidligere omtalt har dette ført til et tilfredsstillende Resultat for Leverens Vedkommende, medens det for Nyrrens Vedkommende har været mindre tilfredsstillende og for Milt og Testis umuligt. Organerne er derpaa malet til en fin Grød i Brouillère og efter lidt Toluoltilsætning udsurt i tynde Lag paa Glasplader. Glaspladerne er henstillet til Tørring i Vacuumsexcicator ved Stuetemperatur. Naar Tørringen er tilendebragt — som Regel paa 24 Timer — er det tørre Pulver skrabet af Glaspladerne, revet i Morter og i 24 Timer ekstraheret med Æter i Soxleth Apparat. (W. angiver »mindst 8 Timer«). Æggehvideresiduet er nu revet omhyggeligt i Morter og derpaa opbevaret i Flaske med tætsluttende Glasprop til Brugen. Den samme Æggehvideopløsning er benyttet til Injektionerne og til Antigen ved Komplementbindingsreaktionerne. Den fremstillede paa følgende Maade af det tørre Pulver:

0,5 g af Pulveret er afvejet og opslemmet i 2 ccm. 5% Saltvand. Suspensionen er 4 Gange frosset i Salt-Isblandingen og hurtigt optøet ved 45 Grader. Derpaa er fortyndet med destilleret Vand til »fysiologisk« Saltkoncentration, og Proceduren med Frysning og hurtig Optøen er gentaget 4 Gange. Tilsidst er Blandingen bragt i Rystemaskine og rystet energisk i 30 Minutter. Efter en ret svag Centrifugering er den overstaaende Væske benyttet i Forsøgene. Væsken var som Regel en

Del plumret, ved Miltantigenerne dog klar. Den havde ingen karakteristisk Lugt, hvorimod Æterextraktet havde en meget karakteristisk Lugt, saaledes at det var muligt efter denne at afgøre, om Extraktet stammede fra et Faar eller en Oxe f. Ex., idet Organerne af disse Dyr har en karakteristisk Lugt, der potenseres i Æterextraktet.

Man har prøvet disse Organextrakter som Antigener mod de tidligere fremstillede Organ-Antisera (af tilsvarende Organer) og fundet dem fuldstændig virkningsløse. Desuden har man prøvet at fremstille Organextrakter af det ikke æterextraherede tørrede og pulveriserede Organ ganske paa samme Maade som af det æterextraherede Organpulver. Med saadanne Organextrakter som Antigener mod de omtalte Organ-Antisera fik man den samme Virkning som med de sædvanligt benyttede Antigener. Man kan altsaa gaa ud fra, at Tørringen ikke har ødelagt Organets Virkning som Antigen overfor de sædvanlige Antisera. Æterextraktionen synes altsaa at ødelægge Antigenvirkningen paa de omtalte Antisera, men derfor er det jo ikke udelukket, at man ved Injektioner kan fremstille Antisera, der har en anden Virkning end de tidligere omtalte.

Med Æggehvideopløsningen af de æterextraherede Organer har man forsøgt at immunisere 10 Kaniner. Man har, som ved de tidligere omtalte Immuniseringer, givet den første Injektion ($\frac{1}{2}$ —1 ccm.) intravenøst, de derpaa følgende (2—5 ccm.) med 4—5 Dages Mellemrum intraperitonæalt.

Hvis man efter 3 Injektioner har faaet komplementbindende Antisera, har man ophørt med Injektionerne og har aareladt Kaninerne. Er der ikke dannet Antistof, har man givet ialt 5 Injektioner, inden man har opgivet at faa et brugbart Serum.

Man skal nu gennemgaa Resultatet af disse 10 Immuniseringsforsøg:

1) *Faaretestis*. Da Faaretestis tidligere havde vist sig brugbart til Immunisering, forsøgtes det først. Man fik da ogsaa efter 3 Injektioner et Serum, der med Antigenet gav en tydelig Komplementbinding:

0—0—0—0—10—100

Serum gav ingen Binding med Faarelever eller -nyre, men med Kalvelever (alle tilberedt paa den angivne Maade af det æterextraherede Organ) en ret kraftig Binding:

60—20—5—5—15—100

Som man ser, staar denne Binding ikke meget tilbage for Faaretestis-Bindingen.

2) *Faaretestis*. For at undersøge, om disse mærkelige Forhold var en Tilfældighed stammende fra det fremstillede Antigen, foretog man et andet Immuniseringsforsøg med *Faaretestis*, men af et andet Faar og iøvrigt fremstillet paa sædvanlig Maade med Æterextraktion etc.

Resultatet blev det samme som ved det første Forsøg. Efter 3 Injektioner fik man et Serum, der med det til Injektionerne benyttede Antigen gav Bindingen:

0—0—0—0—10—40

Der var ingen Binding med *Faarelever*, -nyre eller -milt, derimod var der ret kraftig Binding med saavel *Kalvelever* som *Kalvenyre*, men ikke med *Kalvemilt*. Med *Oxelever*, *Svinelever* og *Svinenyre* var der ingen Binding, medens der var en svag Binding med *Hestelever*.

3) *Kalvelever*. Efter 3 Injektioner fik man et Serum, der gav kraftig Binding med det til Injektionerne benyttede Antigen. Omtrent lige saa kraftig Binding fik man med *Faaretestis*, derimod ingen Binding med *Faarelever* og -nyre.

4) *Faarelever*. Serum efter 5 Injektioner uden Komplementbinding.

5) *Faarenyre*. — — — — —

6) *Faaremilt*. — — — — —

7) *Hønslever*. — — — — —

8) *do*. — — — — —

9) *Kalvemilt*. — — — — —

10) *Kalvenyre*. Efter 3 Injektioner kraftig Binding med det homologe Antigen. Bindingen var derimod lige saa kraftig med *Kalvelever* og endnu kraftigere med *Faaretestis*. Ingen Binding med *Oxelever*, *Svinelever*, *Svinenyre* og *Faarenyre*. Svag Binding med *Faarelever* og *Hestelever*.

Med *Faaretestis*, *Kalvenyre* og *Kalvelever* er det altsaa lykkedes at faa dannet Antistoffer, medens de andre Organer har været uden Virkning. Man vil imidlertid bemærke, at disse 3 Organer gensidig paavirker hinandens Antisera. Dette tyder i høj Grad mod en Specificitet at de fremstillede Sera, men tyder paa, at de omtalte Organer har en Komponent fælles. Denne Komponent synes det mig naturligt at søge i en tilfældig Omstændighed. Der findes nemlig næppe nogen naturlig Forbindelse mellem *Faaretestis* og de to Kalveorganer. Ved de tidligere foretagne Immuniseringsforsøg med naturlige Organer fandtes ingen saadan Forbindelse. Yderligere ser man den Ejendommelighed, at *Oxelever* ikke virker paa samme Maade som *Kalvelever*, hvad man

ellers vilde vente. Det er ikke usandsynligt, at der kommer Bakterievækst under Tørringen af Organgrøden. Et saadant Forhold kunde forklare de fundne Forhold, hvis der i visse af Organerne kom Vækst af den samme (antistofdannende) Bakterie, medens andre Organer enten holdt sig sterile eller blev forurenede med en ikke antistofdannende Bakterie. Muligt er det dog ogsaa, at det ikke drejer sig om bakterielle Antistoffer, men om andre antigen virkende Æggehvidenedbrydningsprodukter, der tilfældigvis kan blive ens for de omtalte Organer.

Hovedsagen er, at det hele gør et meget tilfældigt Indtryk og at det i hvert Tilfælde ikke er lykkedes ved Immunisering med æterextraherede Organer at faa fremstillet specifikke Antistoffer, saaledes som angivet af Wolff.

Man har ogsaa forsøgt i Komplementbindingsreaktionerne med de adm. Wolff fremstillede Sera at benytte Antigener af de naturlige Organer (paa samme Maade som ved de tidligere fremstillede Antisera). Heller ikke paa denne Maade har man nogensinde faaet Komplementbinding med de til de injicerede Organer svarende Antigener.

Resultatet af disse Undersøgelser maa blive, at man ved Æterextraktion berøver et Organ dets antigene Virkning. Vi saa, at Tørringen af Organet ikke virkede paa denne Maade. Det er ikke sandsynligt, at Æterextraktionen paavirker selve Organæggehviden paa nogen ødelæggende Maade, man maa derfor formode, at Virkningen maa være at søge i, at Fedtstofferne ekstraheres. Den antigene Virkning maa derfor antages at staa i Forbindelse med disse.

For om muligt at komme til Klarhed herover, har man dels forsøgt Komplementbinding med de tidligere fremstillede (virksomme) Antisera med en Suspension af det inddampede Æterextrakt af det tilsvarende Organ som Antigen. Disse Forsøg har imidlertid ikke ført til noget Resultat.

Maaske dette dog ligger i, at det er meget vanskeligt at faa pæne Suspensioner af disse Æterextrakter. Meget ofte faar man stærkt hæmmende Antigener.

3 Kaniner er desuden forsøgt immuniserede med Æterextrakter, dels af Faarelever dels af Oxelever, uden at man herved har faaet Sera, der gav Komplementbinding med de samme Æterextrakter.

De negative Resultater af disse Undersøgelser skyldes maaske rent tekniske Forhold, men kan dog ogsaa være Udtryk for noget andet, der ogsaa synes at gøre sig gældende ved Immunisering med heterofile Organer ved Fremstillingen af heterofilt Antistof. Som tidligere omtalt kom forskellige Undersøgere herved til den Slutning, at en Kombination af Æggehvidestof og Lipoid var nødvendig til Immunisering, medens det specifikke Stof maatte søges i Lipoidet.

Muligt er det, at saadanne Forhold ogsaa gør sig gældende ved Organimmunisering. Det maa haabes, at fortsatte Undersøgelser vil opklare dette for Organimmunisering saa vigtige Punkt.

IX. PRAKTISKE RESULTATER AF UNDERSØGELSERNE.

DE Resultater, vi ved vore Undersøgelser er kommet til med Hensyn til Organ-Antiseras Specificitet, er for saa vidt tilfredsstillende, som det altid er lykkedes at finde en stærkere Virkning ved Komplementbinding med Antiserum og det til Injektionerne svarende Organ end med noget andet Organ. Undertiden var Forskellen mellem homologt og heterologt Organ ganske vist ikke stor, men kunde dog altid paavises. Man maatte ved visse Organer benytte en forkortet Bindingstid for at faa Forskellen frem, eller man maatte bruge opbevarede Organer til Antigentilberedningen, men det var som sagt altid muligt, naar man bestræbte sig derfor, at finde en Forskel mellem homologt og heterologt Organ til Fordel for det homologe Organ.

Et andet Forhold af stor Betydning er dette, at man ved Immunisering med samme Organ af samme Dyr altid fik samme, relative, Specificitet overfor andre Organer.

Betingelsen for at kunne anvende Resultaterne praktisk synes saaledes at være tilstede.

De Omraader, hvor dette skulde kunne lade sig gøre, er i Følge Sagens Natur ret begrænsede.

Det er bekendt, hvor stor Betydning Serumpræcipitineres Specificitet har haft for retsmedicinske Undersøgelser angaaende Blodpletter o. lign. Ogsaa ved Næringsmiddelforfalskning har de saakaldte »Pølsepræcipitiner«, der i Virkeligheden ikke er andet end Serumpræcipitiner, i mange Tilfælde kunnet yde værdifuld Hjælp til Paavisning af Forfalskningen.

Ved Paavisning af specifikke anafylaktiske Reaktioner kunde O l u f T h o m s e n, som tidligere omtalt, adskille Blodlegemer fra forskellige Dyr. Ogsaa en Række andre Cytotoxiner har været anbefalet i den forensiske Medicin til Paavisning af forskellige organiske Bestanddele, men saa længe Specificiteten ikke er uomtvistelig, maa Anvendeligheden naturligvis være meget omdisputabel.

Efter Resultaterne af de omtalte Undersøgelser over Organ-Antistoffer skulde det være muligt at adskille Organerne fra de forskellige

Dyr ved serologiske Undersøgelser med Antisera, der i Forvejen var fremstillet mod en Række Organer.

Det vil naturligvis være lettere paa anden Maade (ved det blotte Syn eller ved mikroskopisk Undersøgelse) at se, *hvilket* Organ, det drejede sig om, men det kunde eventuelt ikke paa anden Maade være muligt at faa Oplysning om, til hvilken Dyreart Organet hørte. I saa Tilfælde kunde den serologiske Undersøgelse som omtalt være nødvendig — og mulig — til denne Afgørelse.

En væsentlig Indskrænkning i Metodens Brugbarhed er det naturligvis, at man kun kan undersøge friske Organer og f. Ex. ikke kan naa til noget Resultat med kogte Organer. Ved Undersøgelsen af frossent Materiale vil Metoden derimod være anvendelig.

Med Hensyn til en eventuel *Betydning for Kliniken* saa maa dette Spørgsmaal siges at ligge noget ude i Fremtiden. Som tidligere omtalt er en rationel serologisk Kancerterapi sikkert i de fleste Tilfælde den ledende Stjerne for Cytotoxinforskningen. Teoretisk er det ogsaa berettiget at stille sig et saadant Maal, omend Vejen endnu synes at være lige saa lang som for 20 Aar siden, da C. O. Jensen var inde paa denne Betragtning.

Imidlertid vilde man ogsaa paa andre Omraader kunne høste store Fordele af at kunne fremstille specifikke Antistoffer for enkelte Organer. Paa den *experimentelle Forsknings* Omraade vil det saaledes kunne være til uvurderlig Nytte.

Et Arbejde fra Grunden vil være nødvendigt for at komme nogen Vej, og selv om Resultaterne ikke synes store, er det dog det eneste, der kan føre Forskningen fremad.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Die Untersuchung bezweckt, mittels des Komplementbindungsverfahrens klarzulegen, ob die Organ-Antiseren eine Spezifität aufweisen. — Hergestellt wurden die Organ-Antiseren durch wiederholte Injektionen verschiedener mazerierter frischer Organe einer Reihe von Tieren an Kaninchen.

2. Es gelang, bei jedem untersuchten Organ-Antiserum eine relative Spezifität zu finden, so dass man entweder bei einfacher Komplementbindung oder nach einer Absorption eine stärkere Komplementbindung mit dem homologen Organ als mit sonstigen Organen nachweisen konnte.

3. Eine eigentümliche Spezifitätszunahme (zugunsten des homologen Organs) ergab sich bei Aufbewahren der Organe in gefrorenem Zustande. Sie rührte nicht von einer gleichmässigen Abschwächung des wirksamen Stoffes in den Organen her. Die Aviditätsschwächung scheint dabei eine Rolle zu spielen, jedoch kaum das einzige Moment zu sein.

4. Entsprechende Organe von verschiedenen Tieren ergaben in der Regel bei der Immunisierung Antiseren der gleichen relativen Spezifität den übrigen artseigenen Organen gegenüber.

5. Die Spezifität war teils eine Organspezifität, teils eine Artsspezifität, und zwar war letztere vorherrschender bei den Leber- und Nieren-Antiseren, erstere bei den Testis- und Hirn-Antiseren. Ein »Uebergreifen« auf Organe anderer Tiere kam namentlich vor, wo es sich um Tierarten handelte, die dem homologen Tiere der gewöhnlichen zoologischen Einteilung gemäss nahe standen; jedoch was dies keine unumgängliche Regel.

6. Nach Absorptionen gelang es bei dem benutzten Untersuchungsverfahren nur ausnahmsweise, einem homologen Organ gegenüber absolut spezifische Seren zu erzielen. Das beruht vermeintlich zum grossen Teil darauf, dass es schwer ist, mit Organeiwässersuspensionen Absorption vorzunehmen.

7. Die Antistoffe, die sich bei den Injektionen einem heterologen Stoff gegenüber bilden, können durchaus verschiedener Art sein, je nach dem zur Injektion benutzten Organ.

8. Es wurden in den untersuchten Seren Nachforschungen über den von Forssman beschriebenen hämolytischen Antistoff angestellt; das Ergebnis stimmt mit dem von früheren Untersuchern gefundenen überein.

Es gelang, durch Injektionen des Eiweissresiduums nach Aetherextraktion aus Hühnerleber einen schafbluthämolysierenden Ambozeptor herzustellen. Es lag gleichzeitig *keine* Komplementbindung mit dem zu den Injektionen benutzten Antigen vor. Dies deutet in derselben Richtung wie die neueren Untersuchungen, nämlich darauf, dass zwischen der antistofferzeugenden und der antistoffbindenden Substanz heterophiler Organe ein Unterschied besteht.

9. Die von Erich Wolff veröffentlichten Untersuchungen, nach denen es möglich sein soll, durch Injektionen von ätherextrahierten Organen den verschiedenen Organen gegenüber absolut spezifische Antistoffe herzustellen, wurden nachgeprüft, jedoch mit negativem Resultat.

LITTERATURFORTEGNELSE.

- Abbot: The adrenal gland its active principle in their relation to cytolysin and antitoxin production. (Centralbl. f. Bact. 1903, 34, 696).
- Armand-Delille & Leenhardt: Sur la spécificité des serums cytotoxiques. (Cpt. rend. soc. biol. 1917, 1, 31).
- Ascoli & Figari: Ueber Nephrolysine. (Berlin. klin. Wochenschr. 1902, S. 560).
- Bail & Margulis: Untersuchungen über die Absorption von Schaffblut-hämolytins durch Meerschweincheorgane. (Zeitschr. f. Imm. 1913, 19, 185).
- Beebe: Cytotoxic serum produced by the injection of nucleoproteids. (Journ. exp. med. 1905).
- Beebe: Nucleoproteid immunity. (British med. Journ. 1906, II, 1786).
- Beebe: Artificial immunisation in nonbacterial diseases. (Journ. am. med. ass. 1910, 55, 1712).
- Belfanti & Carbone: (Giornale della Regia Acad. di med. di Torino, 1898) (kun læst i Referatet).
- Bierry: Recherches sur les nephrotoxins. (Cpt. rend. soc. biol. 1903, S. 476).
- Bierry & Mayer: Sur l'action du sang rendu hépatotoxique par injections intrapéritonéales de nucleoprotéides du foie. (Cpt. rend. soc. biol. 1904, 1, 1016).
- Bierry & Pettit: Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums, consécutif à l'injection de nucleoproteides. (Cpt. rend. soc. biol. 1904, 1, 238).
- Bordet: Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le serum d'animaux injectés de sang defibriné. (Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 688).
- Délézenne: Sérum antihepatique. (Cpt. rend. de l'académie. 1900, Tome: CXXXI).
- Doerr & Pick: Heterogenetische Antikörper. (Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 50).
- v. Dungern: Globulicide Wirkungen des thierischen Organismus. (Münchener med. Wochenschr. 1899, S. 405).
- v. Dungern: Spezifische Immunserum gegen Epitel. (Münchener med. Wochenschr. 1899, S. 1228).
- v. Dungern: Beiträge zur Immunitätslehre. (Münchener med. Wochenschr. 1900, S. 962).
- Fleischmann & Davidson: Ueber Zütotoxine. (Folia sorologica, 1908, 1, 173).

- Fleischer, Hall & Nathalie Arnstein: Serological relationships of liver and kidney. (Journ. of immunology 1920, S. 437).
- Fleischer & Nathalie Arnstein: Specificity of antiorgan sera. (Journ. of immunology 1921, S. 223).
- Forssman: Sind das Antigen und die amboceptorfixierende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? (Biochem. Zeitschr. 1908, 9, 330).
- Forssman: Das Bindungsvermögen der Stromata. (Biochem. Zeitschr. 1908, 15, 19).
- Forssman: Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut. (Biochem. Zeitschr. 1911, 37, 78).
- Forssman & Fex: Ueber heterologe Antisera. (Biochem. Zeitschr. 1914, 61, 6).
- Forssner: Ueber die Möglichkeit, isolierte Eiweisskörper bzw. eiweiss-haltige Flüssigkeiten, welche aus einen und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren. (Münchener med. Wochenschr. 1905, 52, 892).
- Frank: Results obtained by injections of placenta into animal of the same and different species. (Journ. exp. med. 1907).
- Friedberger & Goretti: Wirkt arteigenes Eiweiss in gleichen Sinne »blutfremd« wie artfremdes? (Berl. klin. Wochenschr. 1914, 51, 786).
- Friedberger & Goretti: Ueber die Giftigkeit isogenetischer u. heterogenetischer Antihammelblut-Kaninchensera. (Berl. klin. Wochenschr. 1914, 51, 788).
- Friedberger & Jarre: Ueber aspezifische präzipitierende Sera. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1920, 30, 351).
- Friedberger & Gertrud Meissner: Untersuchungen über Typen der Präzipitation. (Klin. Wochenschr. 1922, 1, 1248).
- Friedberger & Schiff: Ueber heterogenetische Antikörper. (Berl. klin. Wochenschr. 1913, 50, 1557).
- Georgi & Seitz: Ueber die immunisatorische Erzeugung u. Bindung hämolytischer Amboceptoren durch die Organen des Meerschweinchens. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1917, 26, 545).
- Gontscharuhov: Ueber die Herstellung eines für die Schilddrüse spezifischen Serums. (Centralbl. f. allg. Path. etc. 1902, 13, 121).
- Gutfeld: Die Hitzebeständigkeit gebundener Antikörper. (Hämolysestudien I). (Zeitschr. f. Imm. etc. 1920, 33, 197).
- Gutfeld: Die Löslichkeit heterofiler Receptoren. (Hämolysestudien II). (Zeitschr. f. Imm. etc. 1922, 33, 461).
- Guyer: Studies on cytotoxins III. Experiments on spermatotoxins. (Journ. of exp. zool. 1922, 35). Kun læst i Referat.
- Guyer & Smith: Studies on cytotoxins II. Transmission de défaut des yeux. (Journ. of exp. zool. 1920, 31). Kun læst i Referat.
- Halpern: Exp. Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1911, 11, 609).
- Jensen, C. O.: Experimentelle Undersøgelser over Kræft hos Mus. (Hospitaltidende 1905).
- Jensen, C. O.: Nogle Forsøg med Kræftsvulster. (Biol. Selskabs Forhandling København, 1901—02).

- Jensen, C. O.: Immunitetslærens nuværende Standpunkt. (Maanedsskrift f. Dyr læger, 1903).
- Jensen, C. O.: Ueber einige Probleme d. exp. Krebsforschung. (Zeitschr. f. Krebsforschung 1909, 7, 279).
- Kolle & Hetsch: Die exp. Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. (4. Opl. Jena 1916).
- Kritschewsky: Zur Frage der Artsspezifität der Antikörper. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1922, 36, 1).
- Landsteiner: Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. (Centralbl. f. Bact. u. Path. 1899, 30, 546).
- Landsteiner: Ueber heterogenetisches Antigen. (Verslagen der Afdeeling Natuurkunde. Königl. Akad. d. Wiss. Amsterdam. Tl. 29, S. 1118, 1921). Kun læst i Referat.
- Landsteiner: Ueber heterogenetisches Antigen und Hapten. (Biochem. Zeitschr. 1921, 119, 294).
- Lindemann: Sur la mode d'action de certains poisons rénaux. (Ann. Inst. Pasteur, 1900).
- Manteufel & Beyer: Untersuchungen über unspezifische Reaktionen bei präcipitierenden Antiseren. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1921, 33, 348).
- Metelnikoff: Etudes sur la spermotoxine. (Ann. Inst. Pasteur 1900).
- Michaelis & Fleischmann: Ueber die Erzeugung von Antikörper durch Injektion artsfremder Leberzellen. (Zeitsch. f. klin. Med. 1906, 58, 463).
- Moxter: Ueber eine spezifischen Immunserum. (Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 61).
- Much & Schmidt: Fettstudien. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1921, 31, 169).
- Müller: Vorlesungen über Infektion und Immunität. (Jena 1912).
- Néfédieff: Serum néphrolytique. (Ann. Inst. Pasteur 1901).
- Niederhoff: Zur Frage der antigene Eigenschaften von Organlipoiden. (Deutsche med. Wochenschr. 1921, 47, 1284).
- Orudschiew: Ueber die Beziehung der hämolytischen Hammelblutambozeptoren zu den Rezeptoren des Meerschweinchens. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1913, 16, 268).
- Pearce: Concerning the specificity of the somatogenic cytotoxins. (Journ. med. researsh. 1904, 12, 1).
- Pearce & Jackson: Concerning the production of cytotoxic sera by the injection of nucleoproteids. (Journ. infect. diseases, 1903, 3, 742).
- Pearce, Karsner & Eisenbrey: Studies in immunity and anaphylaxis. The protein of the kidney and liver. (Journ. exp. med. 1911, 14, 44).
- Rados: Ueber das Auftreten von komplementbindenden Antikörpern nach Vorbehandlung mit arteigenen Gewebezellen, nebst Bemerkungen über Entstehung der sympatischen Ophtalmie. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1913, 19, 579).
- Rehns: Sur une immuncytolysine atoxique. (Cpt. rend. soc. biol. 1904, 2, 63).
- Rostoski: Ueber den Werth der Präcipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweisskörper. (Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 740).

- Rössle: Fortschritte der Cytotoxinforschung. (Lubarsh, Ostertag: Ergebn. der allgem. Path. etc. 1909, 2, 124).
- Sachs & Guth: Ueber heterogenetische Antikörper. (Med. Klinik 1920, 16, No. 6).
- Sartirani: Ein neuer Beitrag zur Kenntnis der cytotoxischen Sera. (Central bl. f. Bact. 1904, Bd. 36—37).
- Sata: Wirkung und Spezifität der Cytotoxine im Organismus. (Zieglers Beiträge, 1906 S. 1).
- Schiff: Ueber das Auftreten spezifischer Eigenschaften in normalen Serum nach Behandlung mit Organen des heterogenetischen Typus. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1920, 29, 543).
- Schmidt, Hans: Die Beziehung des lipoidartigen Hämolysinogens von Bang & Forssman zu den heterogenetischen Hammelbluthämolyسين. (Beitrag zur Kenntnis der Antigennatur von Lipoiden). (Zeitschr. f. Imm. etc. 1922, 33, 216).
- Schütze: Sur Frage der Spezifität der Organ-Antigene. (Zeitschr. f. klin. Med. 1908, 63, 383).
- Schütze: Beitrag zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. (Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 431).
- Surmont: Sur la préparation d'une cytotoxine pancreatique. (Société de biol. Presse médical, 1901).
- Taniguchi: The specific relationship of heterogenetic antibodies to certain tissue lipoids. (Journ. of Path. & Bact. 1920, 23, 364).
- Taniguchi: Studies on heterophile antigen and antibody. (Journ. of Path. & Bact. 1922, 25, 77).
- Taylor: The treatment of exophthalmic goiter with specific antiserum. (Journ. am. med. ass. 1911, 56, 263).
- Theohari & Babes: Ueber ein gastrotöxisches Serum. (Centralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 28—29).
- Thomsen, Oluf: Ueber die Spezifität d. Serumanaphylaxi etc. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1909, Bd. 1).
- Thomsen, Oluf: Untersuchungen über die Blutanaphylaxie etc. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1909, 3, 12).
- Thomsen, Oluf: Die quantitative Ausführung d. Wassermannreaktion. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1910, Bd. 7).
- Thomsen, Oluf & Rosling: Lærebog i alm. Pathologi. (Kb. 1921).
- Thorborg: Om Præcipitinimmuniseringens Forløb. (Meddelelser fra Statens Seruminstitut IX, Kb. 1917).
- Wells: Nucleoproteids as antigen. (Zeitschr. f. Imm. etc. 1913, 19, 599).
- Wilson & Oliver: Experiments on the production of specific antisera for infections of unknown cause III: Nephrotoxins. (Journ. exp. med. 1920, 32, 183).
- Wolff: Die biologische Differentierung des Organeiwisses. (Klin. Wochenschr. 1923, 2, 1304).
- Woltmann: A study of the changes in the blood-forming organs produced by cytotoxic sera, with special reference to hämolymphotoxin. (Journ. exp. med. 1905).
- Wulff: Undersøgelser over Meningococcyper. Disp. Kb. 1921.
- Zinsser: Essential identity of the antibodies. (Journ. of immunology 1921).
-

